

Aus der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg,
Standort Marburg
Direktor: Prof. Dr. Detlef K. Bartsch

Überlebensraten von Patienten mit chirurgisch resezierten neuroendokrinen Neoplasien des Ileums

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt
von: Martha Maria Schuchmann
aus: Hamburg

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

.....

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Prof. Dr. Helmut Schäfer
Referent:	Prof. Dr. Volker Fendrich
1. Korreferent:	Prof. Dr. Eike Gallmeier

Für Dominik

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis	7
Einleitung.....	8
1.1 Definition der NENs des Ileums.....	8
1.2 Geschichte und Begriffsentwicklung der NENs des Ileums	9
1.2.1 Historischer Hintergrund.....	9
1.2.2 Klassifikation	10
1.3 Epidemiologie und Ätiologie der NENs des Ileums	12
1.4 Symptomatik der NENs des Ileums.....	14
1.5 Diagnostik bei NENs des Ileums	19
1.5.1. Biochemische Marker	20
1.5.2 Bildgebende Verfahren	22
1.5.3. Pathologie.....	25
1.5.4. Diagnostisches Schema.....	26
1.6 Therapeutisches Verfahren bei NENs des Ileums.....	27
1.6.1 Kurative Therapie.....	27
1.6.2 Palliative Therapie	28
1.6.2.1 Debulking.....	28
1.6.2.2 Lebermetastasen.....	29
1.6.2.3 Lebertransplantation	30
1.6.3 Medikamente.....	31
1.7 Prognose	33
2. Fragestellung der Arbeit	35
3. Patientenkollektiv und Methode.....	36
3.1. Patientenkollektiv.....	36
3.2. Aktenauswertung	36
3.3. Statistik	37
4. Ergebnisse der Arbeit.....	38
4.1 Altersverteilung.....	39
4.2 Laborwerte.....	39
4.3 Überleben nach Blutgruppe und Rhesusfaktor.....	39
4.4 Überleben nach Operationsverfahren.....	41

4.5 Überleben nach Tumorgroße	41
4.6 Überleben bei singulärem und multiplem Tumorleiden	42
4.7 Überleben nach T-Stadium	43
4.8 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors	44
4.9 Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe.....	45
4.10 Überleben nach R-Status.....	47
4.11 Überleben nach Symptomatik.....	47
4.12 Überleben nach Wachstumstyp	49
4.13 Überleben nach Lymphknoten-Ratio.....	51
4.14 Follow-Up Verteilung	51
4.15 MEN Vorkommen.....	51
5. Diskussion	52
6. Zusammenfassung	56
7. Summary.....	57
8. Literaturnachweis.....	58
9. Lebenslauf.....	64
10. Verzeichnis akademischer Lehrer.....	65
11. Danksagungen	67
12. Ehrenwörtliche Erklärung.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multiple Tumoren des Ileums	8
Abbildung 2: Lymphknotenmetastasen.....	17
Abbildung 3: Schema Lymphknotenmetastasen	17
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung	38
Abbildung 5: Verteilung des Überlebens.....	38
Abbildung 6: Überleben nach Blutgruppe.....	40
Abbildung 7: Überleben nach Rhesusfaktor.....	40
Abbildung 8: Überleben nach Operationsverfahren.....	41
Abbildung 9: Überleben nach Tumorgroße	42
Abbildung 10: Überleben bei singulärem und multiplem Tumorleiden.....	43
Abbildung 11: Überleben nach T-Stadium	44
Abbildung 12: Überleben nach Lokalisation es Primärtumors	45
Abbildung 13: Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe I	46
Abbildung 14: Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe II	46
Abbildung 15: Überleben nach R-Status	47
Abbildung 16: Überleben nach Symptomatik.....	48
Abbildung 18: Überleben nach Wachstumstyp	49
Abbildung 19: Überleben nach Wachstumstyp bezüglich Lymphknotenmetastasen	50
Abbildung 20: Überleben nach Wachstumstyp bezüglich Lebermetastasen.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading	11
Tabelle 2: T-Stadium	11
Tabelle 3: N-Stadium.....	11
Tabelle 4: M-Stadium	12
Tabelle 5: Krankheitsstadien	12
Tabelle 6: p-Werte der Überlebensraten verschiedener Tumorgößen.....	42
Tabelle 7: p-Werte der Überlebensraten verschiedener T-Stadien	44
Tabelle 8: p-Werte der Überlebensraten verschiedener Symptomatik.....	48

Einleitung

1.1 Definition des NENs des Ileums

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) entstehen aus neuroendokrinen Zellen, die sich von submukösen gastrointestinalen Stammzellen ableiten. Die Zellen sind zur Produktion von endokrinen Substanzen fähig und produzieren im Dünndarm das Hormon Serotonin. [3, 10] Die Mehrzahl aller NENs findet sich im Gastrointestinaltrakt. Lunge, Nebennieren und Nervengewebe stellen weitere Manifestationsorte dar. [10] NENs des Jejunoileums repräsentieren 30-50% der NENs des Dünndarms. In 70-90% der Fälle ist der Tumor im terminalen Ileum nahe der Ileozökalklappe lokalisiert. [6] Bei etwa 30% der Patienten zeigen sich multiple Tumoren. Hier finden sich kleinere NENs in den nächst benachbarten Darmabschnitten. [3, 9, 13, 31] Da die Tumoren typischerweise eine niedrige proliferative Aktivität und ein infiltrierendes Wachstum zeigen, erfolgt die Diagnose häufig im klinisch fortgeschrittenen Stadium mit Metastasierung. [6] Verglichen mit Adenokarzinomen zeigen die NENs ein langsames Wachstum, können aber dennoch ein aggressives Verhalten aufweisen. [24]

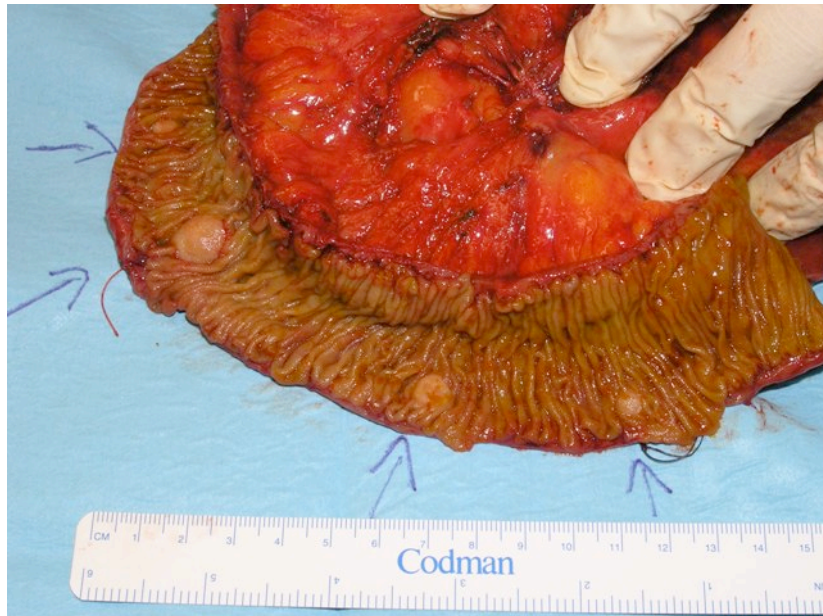


Abbildung 1: Multiple Tumoren des Ileums

1.2 Geschichte und Begriffsentwicklung der NENs des Ileums

1.2.1 Historischer Hintergrund

Heidenhein entdeckte 1870 die neuroendokrinen Zellen. [7] 1888 beschrieb Lubarsch die mikroskopischen Kennzeichen eines multiplen Karzinoids des Ileums, betrachtete diese aber noch als Karzinome. Die erste detaillierte Erläuterung der typischen Symptomatik des Karzinoidsyndroms bei einem Patienten mit ilealem Karzinoidtumor und Lebermetastasen erfolgte 1900 von Ransom. [24]

1907 führte Oberndorfer erstmals den Begriff „Karzinoid“ (Karzinom-ähnlich) ein. [26] Diese Tumoren waren von geringerer Malignität als Adenokarzinome und zeigten eine bessere Prognose. In den folgenden Jahren erkannten Gosset und Masson, dass enterochromaffine Zellen die Vorläuferzellen der Tumoren sind. Diese Zellen sind neuraler Herkunft, bilden ein diffuses endokrines Organ und enthalten Argentaaffingranula. [24] 1938 beschrieb Freyter „Helle Zellen“ in Darm und Pankreas, die lokal wirkende Hormone produzieren. [24]

Zunächst bezog sich der Begriff Karzinoid lediglich auf den Dünndarm. Bei Patienten mit Karzinoid wurden immer wieder Symptome beschrieben, die durch exzessive Serotoninproduktion hervorgerufen wurden. Jedoch sind die Tumoren auch in anderen Organen des Gastrointestinaltraktes, sowie im Respirationstrakt lokalisiert. Somit wurde der Begriff Karzinoid für NENs allgemein eingesetzt. [44]

Anfang der 60iger Jahre konnte nachgewiesen werden, dass das Serotonin die Ursache der Symptome des Karzinoidsyndroms ist. Erhöhte 5-HIES Werte im Urin wurden 1955 von Page et al. bei bestehendem Karzinoidsyndrom nachgewiesen. Dadurch wurde ein definitiver Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Hormonsekretion bewiesen. [27] Durch diese Erkenntnisse wurde die Grundlage für medikamentöse Symptomkontrolle und bildgebende Verfahren gelegt, welche heute noch genutzt werden. [27]

1963 teilten Williams und Sandler die Karzinoide gemäß ihres embryonalen Ursprungs in Vorderdarm Karzinoide (Respirationstrakt, Magen, Duodenum, Gallengangssystem, und Pankreas), Mitteldarm Karzinoide (Intestinum,

Appendix, Zökum und proximales Kolon) und Hinterdarm Karzinoide (distales Kolon und Rektum) ein. [24]

Entsprechend der Funktionalität ergab sich die Einteilung in typische (funktionell) und atypische (nicht funktionell) Karzinoide. Die Klassifikation bezog sich somit zunächst auf embryonale Herkunft und Funktionalität.

1.2.2 Klassifikation

1980 wurde die erste WHO Klassifikation festgelegt: Der Begriff Karzinoid umfasste die meisten NENs, wobei endokrine Tumoren des Pankreas und der Lunge davon abgegrenzt wurden. Im klinischen Alltag traten zunächst Irrtümer aufgrund der Klassifikation auf: für Pathologen umfasste der Begriff Karzinoid alle NENs, Kliniker bezogen sich mit dem Begriff jedoch nur auf Tumoren mit Karzinoidsyndrom durch Serotoninproduktion. [24]

Die zunehmende Kenntnis über die Heterogenität der NENs zeigte weitere Defizite der Klassifikation. 2000 wurde die WHO Klassifikation aktualisiert, wonach zwischen gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren, gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen mit niedriggradiger Malignität und schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen mit hochgradiger Malignität unterschieden wurde. Der Begriff Karzinoid wurde jedoch trotzdem beibehalten. Er umfasste laut neuer Klassifikation gastroenterale neuroendokrine Tumoren und wurde synonym mit dem Begriff gut differenzierter neuroendokriner Tumoren genutzt. Maligne Karzinoide wurden als gut differenzierte neuroendokrine Karzinome bezeichnet. Weiterhin erfolgte eine Einteilung nach Lokalisation, Morphologie und Biologie (Tumorgroße, Angioinvasion, proliferativer Aktivität, Histologie, Metastasen, Invasion und hormoneller Aktivität). [24]

Mangels prognostischer Bedeutung der WHO Klassifikation schlug die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006 erstmals eine TNM Klassifikation vor. [36] Die WHO Klassifikation wurde 2010 zuletzt aktualisiert. [37]

Der Begriff „neuroendokrine Neoplasien“ umfasst heute die neuroendokrinen Tumoren (hochdifferenzierte Tumoren, NET) und die neuroendokrinen Karzinome (niedrig differenzierte Tumoren, NEC). [39]

2012 schlug die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ein Grading- und Staging-System für gastroenteropankreatische NETs zur prognostischen Einschätzung des Gesamtüberlebens vor. [8, 36]

Das Grading orientiert sich an der Zellteilungsrate und dem Differenzierungsgrad und wird in die Grade G1 bis G3 eingeteilt. [38]

Grading	Ki-67	Differenzierung
NET G1	< 2%	gut
NET G2	2-20%	gut
NET G3	> 20%	gut
NEC G3	>20%	schlecht

Tabelle 1: Grading

Das Staging basiert auf dem TNM-Stadium und wird durch die Bildgebung oder den Operationsbefund ermittelt. [36, 38]

T	Primärtumor
TX	keine Beurteilung möglich
T0	kein Nachweis
T1	Befall der Mukosa oder Submukosa + Größe ≤ 1 cm
T2	Befall der Muskularis propria oder Größe ≥ 1 cm
T3	Befall Subserosa
T4	Befall Peritoneum / andere Organe
Jedes T + (m)	multiple Tumoren

Tabelle 2: T-Stadium

N	regionale Lymphknoten
NX	keine Beurteilung möglich
N0	kein Nachweis
N1	regionale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen

Tabelle 3: N-Stadium

M	Fernmetastasen
MX	keine Beurteilung möglich
M0	kein Nachweis
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

Tabelle 4: M-Stadium

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	jedes T	N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 5: Krankheitsstadien

1.3 Epidemiologie und Ätiologie der NENs des Ileums

Gastroenteropankreatische NENs sind deutlich seltener als Adenokarzinome mit derselben Lokalisation. In dem Intestinum tenue stellen die NENs allerdings 30-50% aller Neoplasien dar. [25, 30]

Die Inzidenz der NENs des Jejunioileums entspricht jährlich 0,84/100.000 (geographische Unterschiede: 0,32-1,12/100.000/Jahr). [30, 40] Sie bilden 25% aller NENs und stellen somit die zweitgrößte Gruppe nach den pankreatischen NENs dar. [3, 9, 10, 13, 30] Im Dünndarm sind die NENs deutlich häufiger im Ileum als in Jejunum und Duodenum lokalisiert. Besonders häufig wird dabei der terminale Abschnitt des Ileums befallen. [3, 24] Über 99% der NENs im Jejunioileum gehen von serotoninproduzierenden neuroendokrinen Zellen aus. Enteroglukagonproduzierende oder Peptid-YY-produzierende NENs, schlecht-differenzierte NENs und neuroendokrine Karzinome gelten als extrem seltene Ausnahmen. [3]

Die Inzidenz bei Autopsie ist allerdings mit 1,22/100/Jahr deutlich höher und repräsentiert das Vorkommen von vielen sehr frühen klinisch nicht manifesten Stadien. [30]

In den letzten 3 Jahrzehnten ist die Inzidenz um etwa 400% gestiegen. Bis in die Achtziger Jahre ging man von einer Inzidenz von 0,2/100.000/Jahr aus. [25, 45] Früher wurde die Appendix nach dem Pankreas für die zweithäufigste Lokalisation gehalten, gefolgt von Rektum und Ileum. Durch fortschrittliche Diagnostik und ein höheres Bewusstsein für NENs weiß man heute, dass die Anzahl der Erkrankten deutlich höher als die damals berichteten Zahlen ist und das Ileum nach dem Pankreas am häufigsten befallen wird. [10, 40]

Die alters-adjustierte Inzidenz ist innerhalb von 3 Jahrzehnten um etwa 460% gestiegen. Gleichzeitig hat sich die Prognose innerhalb dieser Zeit stark verbessert. Diese Zahlen sind auf die vermehrte Diagnose von frühen Krankheitsstadien zurückzuführen. Durch vermehrte Vorsorge und Weiterentwicklung in der Endoskopie und Bildgebung werden auch benigne sowie klinisch nicht manifeste Stadien entdeckt und frühzeitig behandelt. [25]

Bei Erstdiagnose liegt das mittlere Alter der Patienten am Ende der 5. Lebensdekade, der Altersdurchschnitt zwischen 60 und 65 Jahren. Die meisten Patienten haben jedoch das 70. Lebensjahr bei Erstdiagnose bereits überschritten. [3, 30]

Die aktuelle Datenlage zeigt größtenteils keine Geschlechtsspezifität der Erkrankung. Einige Studien zeigen eine Präferenz für das männliche Geschlecht [30, 46], wobei auch eine geringe Mehrheit bei Frauen schon dokumentiert wurde. [24] Deutlicher zeigen sich hingegen Unterschiede in der Ethnologie. Die Inzidenz bei Afroamerikanern ist etwas höher als bei Kaukasiern. [30, 46] Die Erkrankung wird außerdem häufiger bei Afroamerikanern und Kaukasiern diagnostiziert als bei Asiaten, Pazifischen Insulanern, Indios und Ureinwohnern Alaskas. [45]

Die NENs des Jejunioileums sind sporadische Erkrankungen. [3] Genetische Ursachen der Tumorerkrankung werden zwar angedeutet, sind aber weitgehend ungeklärt. Die wenigen bisher identifizierten tumorassoziierten Gene sind nur vereinzelt zu finden. [10, 30] Berichte über familiäre Häufung jejunoilealer

NENs sind zwar selten, eine onkologisch positive Familienanamnese kann aber einen möglichen Risikofaktor darstellen. [15, 16] In diesem Zusammenhang wurde ein Sequenzverlust von Chromosom 18, sowie eine Mutation der Inositol-Polyphosphat-Multikinase beschrieben. [10, 30, 41]

Die Überexpression bestimmter Gene hat ätiologische, diagnostische und therapeutische Auswirkungen. [10, 15, 20] Es konnte eine erhöhte Expression des Transkriptionsfaktors CDX2 in ilealen NENs nachgewiesen werden. CDX2 ist in der Darmentwicklung, sowie bei entzündlichen Prozessen von Bedeutung. Ein Zusammenhang der Expression mit dem Stadium des Tumorleidens oder einem bestimmten Phänotyp besteht nicht. Es wird eine Rolle in der frühen Tumorentwicklung vermutet. [15] Für intestinale NENs zeigt das Gen eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 98%. [20] Auch die Serin-Threonin Kinase mTOR zeigt eine Überexpression in ilealen NENs. Die Inhibition des mTOR Signalweges hat eine antiproliferative Wirkung, was in der Therapie genutzt werden kann. [4, 10] In Metastasen ilealer NENs kann das CD302 Gen nachgewiesen werden. Zu 80% kann bei metastasiertem Tumorleiden mit unklarem Primarius durch die Expressionsanalyse von CD302 die korrekte Lokalisation des Primärtumors im Ileum bestimmt werden. [4] Bei bis zu 30% der Patienten mit jejunoilealen NENs liegt bei Diagnose oder im Krankheitsverlauf zusätzlich eine andere Malignität vor. Ein Zweitkarzinom besteht hier somit im Vergleich zu anderen NENs des Gastrointestinaltrakts am häufigsten. Das unterstreicht die Hypothese, dass derjenige Zelltyp, der ileale NENs verursacht, eine gesteigerte Neigung zur Produktion von Wachstumsfaktoren zeigt. Am häufigsten finden sich die Zweitkarzinome dabei in Kolon, Ovar, Prostata, Harnblase und Mamma. [13, 24]

Zu hereditären neuroendokrinen Tumorsyndromen im Gastrointestinaltrakt wie MEN Typ 1, Neurofibromatose Typ 1 oder von-Hippel-Lindau-Syndrom besteht kein Zusammenhang. [3]

1.4 Symptomatik der NENs des Ileums

Die Erstdiagnose von NENs des terminalen Ileums wird häufig durch einen Zufallsbefund im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie oder bei der Suche nach

dem Primarius bei asymptomatischen Patienten im metastasierten Stadium gestellt. Klinisch auffällig werden die Patienten meistens durch unspezifische Abdominalschmerzen. Bei Diagnose zeigen sich aufgrund der Hormonproduktion des Tumors außerdem häufig Flush und Diarrhoe im Rahmen des sogenannten Karzinoidsyndroms. [3, 30]

Durch die niedrige proliferative Aktivität der NENs wächst der Tumor langsam und die Diagnose erfolgt meist in bereits fortgeschrittenen Stadien. [3] Bei Diagnose bestehen Lebermetastasen schon bei 50%, ein regionärer Lymphknotenbefall liegt bei bis zu 70% der Patienten vor. Das Ausmaß der Metastasen ist dabei unabhängig von der Größe des Primarius. In der Regel handelt es sich um einen Primarius mit einem Durchmesser von weniger als 1cm. Das Ausmaß der Metastasen ist jedoch oft so groß, dass es zu Fehleinordnung der Metastasen als Primarius kommen kann. [3, 9, 25, 40]

Bei zuvor nicht identifizierten ilealen NENs führen in 40% der Fälle unspezifischer Abdominalschmerz, gastrointestinale Blutungen, enterale Ischämie oder Ileussyndromatik zu notfallmäßigen operativen Eingriffen mit nachfolgender Diagnose. [40]

Ursache von Symptomen sind lokale Effekte der Tumormasse, der tumorinduzierten Fibrose oder die Hypersekretion bioaktiver Substanzen. [24]

Ein unspezifischer Abdominalschmerz ist das häufigste initiale Symptom. [30] Dabei beschreiben die Patienten typischerweise ein episodisches und kolikartiges Auftreten, ein aufgeblähtes Abdomen, sowie zeitweise obstruktive Beschwerden. [24] Die mangelnde Spezifität des Abdominalschmerzes führt zu häufigen Fehldiagnosen, wie beispielsweise eines Reizdarmes. [3] Ursächlich für den Abdominalschmerz sind mesenteriale Fibrose, Lymphknotenmetastasen, desmoplastische Reaktionen und Störungen der Darmmotilität, wobei sowohl Hypermotilität als auch Hypomotilität auftreten können. In betroffenen Darmabschnitten entstehen Obstruktion und Ischämie. Darüber hinaus können funktionelle Abläufe wie sekretorische Diarrhoe und bakterielle Übersiedlung die Schmerzsymptomatik beeinflussen. [3, 30, 40]

Tumoren enterochromaffiner Zellen haben eine erhöhte Neigung, Fibrose und Ischämie des Mesenteriums hervorzurufen. [25] Die Metastasen sind Grundlage der Fibrosierung des mesenterialen Nachbargewebes und umfassen neben lokoregionären Lymphknotenmetastasen auch multifokale Metastasenherde und

Infiltrate der Perineuralscheide. [3, 14] Die Symptome bei einer Mesenterialfibrose weisen oft auf eine Obstruktion hin und treten mit kolikartigen, mahlzeitenabhängigen Bauchschmerzen, Diarrhoe, abdominellen Palpationsbefund und ungewolltem Gewichtsverlust auf. [24] Das zeigt, dass sogar in fortgeschrittenen Stadien die klinische Manifestation noch reichlich unspezifisch ist, jedoch auf lokale Effekte der Tumormasse bzw. der Metastasen hinweist.

Metastasenbildung und tumorinduzierte Fibrose können zu Ileussyndromatik, Obstruktion, Blutungen und Perforation führen. Bei dieser Symptomatik kommt es häufig zu Notfalloperationen mit anschließender Diagnose einer NEN durch Zufallsbefunde. [14, 24]

Die tumorinduzierte Bindegewebsbildung kann Raffung des Mesenteriums bis hin zum Abknicken betroffener Dünndarmabschnitte begünstigen. [3, 9] Des Weiteren kann eine Adhäsion durch Verklebung des fibrösen Mesenteriums mit dem Retroperitoneum entstehen und fibröse Stränge den Darm obstruieren. [24]

Eine Dünndarmischämie wird ebenfalls durch die Metastasen und die damit verbundene Mesenterialfibrose verursacht, da mesenteriale Gefäße vom peritumoralen Fibrosegewebe ummauert werden. Dies bedingt eine vaskuläre Okklusion und somit die Ischämie. [9, 24, 30] Stenosierende Intimafibrosen sind häufig an Mesenterialgefäßen aufzufinden und tragen zu der intestinalen Hypoxie bei. [3]

Seltener führt eine Fibrose des Retroperitoneums zu einer Ureterstenose, was mit Hydronephrose und sekundärem Nierenversagen einhergehen kann. In diesen Fällen klagen die Patienten über Flankenschmerzen. [24, 30]

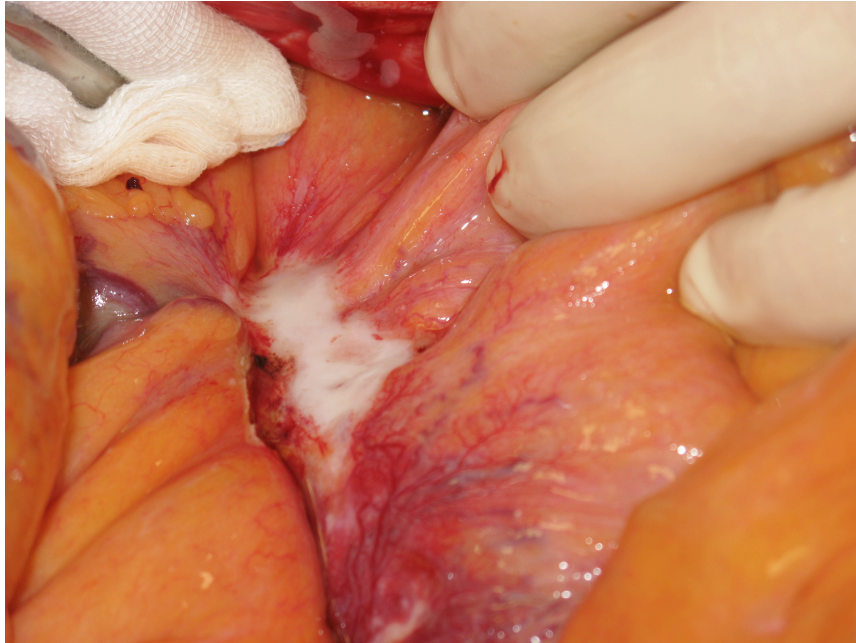
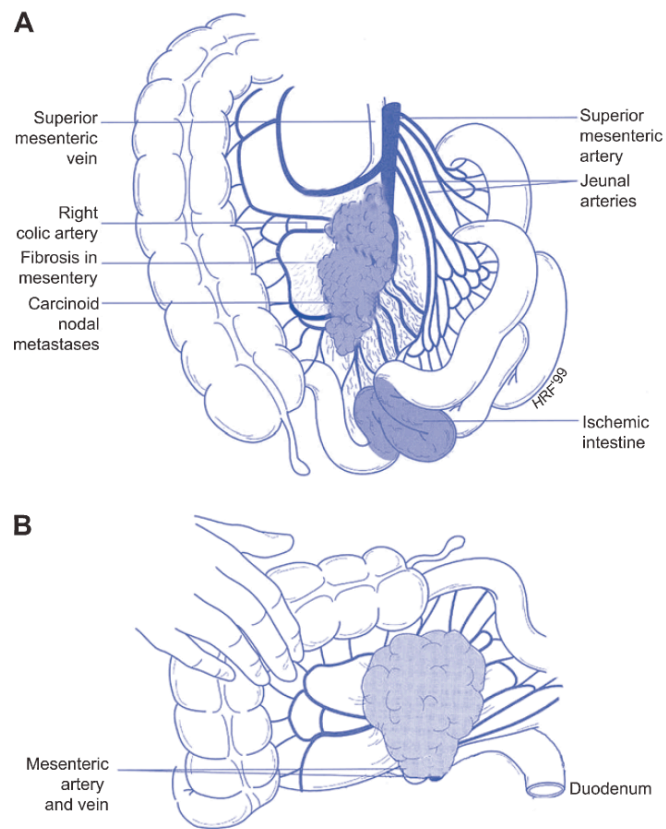


Abbildung 2: Lymphknotenmetastasen



[2]

Abbildung 3: Schema Lymphknotenmetastasen

Das Karzinoidsyndrom stellt ein Symptom der funktionellen Aktivität des Tumors dar und besteht bei 5-10% der Patienten. Das Syndrom entwickelt sich in den meisten Fällen im Rahmen von Lebermetastasierung. Die Ursache ist,

dass die hepatische Metabolisierung der übermäßigen Serotoninproduktion nicht mehr nachkommen kann, was in diesem Stadium durch die Hormonproduktion der Metastasen selbst verstärkt wird. 20% der Patienten mit hepatisch metastasiertem Stadium leiden unter dem Karzinoidsyndrom. [3, 40] Das Serotonin umgeht die hepatische Clearance und erreicht auf diesem Weg die systemische Zirkulation. Die vasoaktiven Substanzen Tachykinin, Bradykinin und Substanz P gehen ebenfalls diesen Weg. [3, 30]

Unter Umgehung des Pfortaderkreislaufes können dem Karzinoidsyndrom aber auch fortgeschrittene ovarielle Metastasierung oder Befall des Retroperitoneums und dessen venösem Drainagesystems zugrunde liegen. Dies ist bei 5% der NENs des Jejunioileums im metastasierten Stadium der Fall. [3, 24]

Die Symptome des Karzinoidsyndroms entstehen durch die Hypersekretion der oben genannten bioaktiven Peptidhormone. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit kommt es häufig zu Fehldiagnosen. Die Symptome sind von variabler Intensität und reagieren mit anfallsartigem Auftreten auf Triggerfaktoren wie Alkohol, Käse, Kaffee, Lebensmittel mit hohem Serotoninanteil und auch körperliche Aktivität. [24]

Flush wird in etwa 85% der Fälle beschrieben, Diarrhoe durch eine gesteigerte Darmmotilität tritt in etwa 75% der Fälle auf. Bronchospasmen treten hingegen nur bei 10% der Patienten mit Karzinoidsyndrom auf. Auch vermehrtes Schwitzen wird häufig beobachtet. [3, 24, 30]

20% der Patienten mit Karzinoidsyndrom entwickeln zudem ein Herzleiden, das Hedinger Syndrom. Hierbei handelt es sich meistens um eine Rechtsherzinsuffizienz durch Insuffizienz der Trikuspidalklappe oder Pumonalklappe, wobei auch beide gleichzeitig betroffen sein können. Die Herzfunktionsstörung entwickelt sich auf dem Boden einer Fibrose des rechtseitigen Endokardiums und der jeweiligen Herzklappe.

An der rechten Herzseite entwickeln sich bei dem Hedinger Syndrom plaqueartige, fibröse Verdickungen des Endokards. Retraktion und Fixation der Segel und Taschen der jeweiligen Herzklappe führen zu einer verminderten rechtsventrikulären Funktion, wobei fast immer eine Trikuspidalregurgitation mit Rückfluss von dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof vorliegt. Seltener ist eine trikuspidale Stenose, ein pathologischer Rückstrom der Pulmonalklappe oder eine Pulmonalstenose vorhanden.

Ein linksseitiges Herzleiden tritt bei weniger als 10% der Patienten mit Karzinoidsyndrom auf. [3, 24, 25, 30]

Weitere unspezifische Symptome sind Gewichtsverlust, Müdigkeit und Fieber unbekannter Herkunft. Andere seltenere klinische Manifestationen können bei Patienten mit metastatischer Cholestase auch Symptome eines Darmverschlusses sein. Hier treten Übelkeit, Erbrechen und Gelbsucht auf. Bei multiplen Verknotungen und Ulzerationen können auch gastrointestinale Blutungen auftreten. [24, 30]

Vereinzelte tritt eine karzinoid-verwandte Sklerodermie auf, wobei die fibrotische Hautmanifestation hauptsächlich die unteren Extremitäten betrifft. Dieses seltene Symptom tritt nur bei Läsionen mit Lokalisation im Ileum auf. [24]

Die schwerwiegende und potenziell fatale Exazerbation der hormonellen Symptome ist die Karzinoidkrise. Häufige Provokationsfaktoren sind die Anästhesie oder invasive Prozeduren. Die klinische Erscheinung setzt sich aus Flush, hämodynamische Instabilität, Diarrhoe, schwerwiegenden Bronchospasmen und kardialen Arrhythmien zusammen. [30] Früher galt die Karzinoidkrise als Haupttodesursache im Krankheitsverlauf eines NEN-Patienten. Durch Einführung der Ocreotide 1987 hat sich die Kontrolle des Syndroms stark verbessert, sodass es nur noch selten zu Karzinoidkrisen kommt. [45]

1.5 Diagnostik bei NENs des Ileums

Neben dem klinischen Erscheinungsbild sind biochemische Marker, Bildgebung und Pathologie diagnoseführend.

Da die Tumoren meistens unspezifische Symptome aufweisen, werden vor der regelrechten Diagnosestellung häufig zahlreiche Untersuchungen durchgeführt.

Bei einem bestehenden klinischen Symptomkomplex lässt sich die Diagnose zunächst durch biochemische Marker bestätigen. Daraufhin sollte die topographische Lokalisation von dem Primärtumor und wohlmöglichen Metastasen erfolgen. [24, 40]

1.5.1. Biochemische Marker

Bei Erstvorstellung mit typischen Symptomen und Verdacht auf eine NEN im Jejunioileum sind die biochemischen Tests von Plasma Chromogranin A und 5-HIES im Urin unbedingt erforderlich. Auch bei Kontrolluntersuchungen und Rezidiv- oder Progressionsverdacht sind diese Tests indiziert. [25, 40]

Chromogranin A und Synaptophysin dienen dem Nachweis neurosekretorischer und synaptischer Vesikel, die in jejuniolealen NENs reichlich vorhanden sind.

Chromogranin A stellt den wesentlichen allgemeinen Verlaufsmarker im Serum für die Tumoren dar und ist auch von prognostischer Bedeutung. Es wird in der sekretorischen Granula großer synaptischer Vesikel gelagert. Das lösliche saure Glykoprotein unterstützt Peptidhormone und biogene Amine bei der Bildung von Komplexverbindungen. Als ein Membranbaustein der Hormongranula gilt es als ein beständiges Sekretionsprodukt. [3, 24]

Da Chromogranin A die hepatische Metabolisierung umgeht, steht die Höhe des Serumwertes im Zusammenhang mit der Tumorlast und dem Fortschreiten der Krankheit. Hohe Serumwerte sind mit einer erhöhten Tumorzellmasse assoziiert, was auf eine schlechte Prognose hindeutet. [3] Nach einer erfolgreichen kurativen Operation kann das Chromogranin A auf ein Rezidiv im frühen Stadium hinweisen, da schon bei kleiner Tumorzellmasse in Nachweis möglich ist. [40]

Unabhängig von Lokalisation und funktioneller Aktivität finden sich bei 80% aller Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien erhöhte Chromogranin A Werte im Serum. [25, 40] Der Wert ist der sensitivste Marker für jede Art von NEN, jejunioleale NENs inbegriffen. Die Spezifität ist jedoch eingeschränkt, da ein Prostatakarzinom, ein hepatozelluläres Karzinom oder auch medulläre Schilddrüsenkarzinome ebenso mit erhöhten Konzentrationen einhergehen können. Außerdem können bei Nieren- oder Leberversagen, Herzinsuffizienz, Einnahme von Protonenpumpenhemmer, chronisch atrophischer Gastritis, entzündlichen Darmerkrankungen, Bewegung, körperlichem Stress durch Trauma oder einem unbehandelten Hypertonus falsch positive Ergebnisse vorliegen. [24, 25, 40]

Bei der Messung sollte darauf geachtet werden, dass sich die Werte in verschiedenen Assays wesentlich unterscheiden können. Wiederholte Messung

sollten demnach immer mit dem gleichen Assay durchgeführt werden, bestenfalls in dem gleichen Labor. [40]

Das Peptid Synaptophysin ist ein integrales Membranprotein präsynaptischer neuronaler Vesikel und kleiner synaptischer Vesikel. Es befindet sich in allen, physiologischen sowie neoplastisch veränderten, neuroendokrinen Zellen. [3, 25] Die Sezernierung des Peptids erfolgt unabhängig von anderen neuroendokrinen Markern. In der klinischen Diagnostik hat es bisher keinen großen Stellenwert, sollte aber in Kombination mit Chromogranin A erhoben werden. [3]

Des Weiteren ist bei Verdacht auf eine jejunoileale NEN die Immunhistochemie von Serotonin indiziert. Schon lange bevor die übermäßige Serotoninproduktion symptomatisch wird, kann dies immunhistochemisch analysiert werden. [3]

Die Sekretion von Serotonin korreliert mit der von Chromogranin A. Im Gegensatz zu Chromogranin A durchläuft der Neurotransmitter aber zunächst die hepatische Metabolisierung, sodass die Werte nicht im Verhältnis zur Tumorlast stehen.

Bei massiver Überproduktion von Serotonin wird die hepatische Metabolisierung jedoch auch von dem Serotonin umgangen und ist im Blut nachweisbar. Die Umgehung der hepatischen Metabolisierung führt zum Karzinoidsyndrom. [3] Aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wird die Bestimmung der Serumwerte von Serotonin jedoch nicht empfohlen. [40]

Als Abbauprodukt von Serotonin summiert 5-HIES die sekretorische Aktivität des Tumors und gilt als entscheidender Parameter in der Diagnostik und Verlaufskontrolle. Bei dem Karzinoidsyndrom sollte neben Serotonin das 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin laborchemisch kontrolliert werden. Es zeigt eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 88% für das Karzinoidsyndrom. Die Vorhersage über ein jejunoileale Lage des Primärtumors lässt sich mit einer 5-HIES Bestimmung mit einer Sensitivität von bis zu 75% und einer Spezifität von 100% machen. [3, 30, 40]

Gerade bei anfallsartiger Sekretion ist die Auswertung des 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin deutlich aussagekräftiger als stichprobenartige Kontrollen von Peptiden im Plasma. Der Labormarker ist weitgehend verfügbar, die Messung ist jedoch sehr zeitaufwendig, umständlich und erwartet eine gewisse Compliance des Patienten. [24, 30] Viele Lebensmittel und Medikamente können zu falsch positiven Messergebnissen führen. Besonders serotoninreiche

Lebensmittel sind Bananen, Avocados, Auberginen, Ananas, Kiwi, Pflaume, Tomate, Walnüsse und Pisangfeigen. [24, 30, 40] Der Verzicht bzw. Konsumeinschränkungen werden deswegen im Rahmen der Messung empfohlen. [25]

Diagnostisch und therapeutisch bedeutend ist die Expression von Somatostatinrezeptoren an der Oberfläche neoplastischer neuroendokriner Zellen. Antikörper gegen den Subtyp SSTR2A haben bei der Diagnostik in spezialisierten Einrichtungen einen hohen Stellenwert. Verglichen mit den anderen Subtypen 1-5 ist die Bindungsaffinität zu Somatostatinanaloga von SSTR2A am höchsten. [3, 30]

Es besteht eine über 90 prozentige Übereinstimmung der immunhistochemischen Expression mit der Reaktion auf eine Therapie mit Somatostatinanaloga, sowie der auf SSTR basierenden nuklearmedizinischen Bildgebung und Radionuklidtherapie. [3] Die aktuelle Datenlage weist jedoch auch Abweichungen der Übereinstimmung von Immunhistochemie und dem Ansprechen auf Somatostatinanaloga auf, sodass auch bei fehlender oder schwacher immunhistochemischer Färbung eine Therapie eingeleitet werden kann.[30]

Um eine Somatostatinrezeptor Bildgebung richtig beurteilen zu können, sollte bei einer Diagnosestellung zunächst der Rezeptorbesatz durch eine immunhistochemische Analyse von SSTR2A ermittelt werden. Nur auf dieser Grundlage ist eine präzise Interpretation der Bildgebung möglich.

Ist keine Somatostatinrezeptor Bildgebung vor der operativen Entfernung des Primarius erfolgt, hat die SSTR2A Analyse einen umso höheren Stellenwert für eine eventuelle Metastasensuche und Verlaufskontrolle. [3, 30]

1.5.2 Bildgebende Verfahren

Dem Nachweis von positiven biochemischen Markern folgt die Tumorlokalisationsbestimmung. Keines der Verfahren hat eine 100%ige Sensitivität, sodass zur Lokalisation von kleinen, biochemisch nachgewiesenen Tumoren der Einsatz mehrerer Untersuchungstechniken nötig ist.

Für das initiale Staging erfolgt meist zunächst eine Schnittbildgebung durch CT oder MRT. Dies dient der Lokalisation des Primärtumors und Metastasen sowie

der Detektion von mesenterialer Fibrose und Lymphadenopathie. Die Sensitivität der Verfahren liegt bei 80%. Der Primarius kann nicht in allen Fällen dargestellt werden. In der Regel können aber Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen festgestellt oder ausgeschlossen werden. In bis zu 25% wird das Ausmaß der Erkrankung bei diesen Untersuchungen unterschätzt. [30, 40]

Ein sensitiveres Verfahren ist das Somatostatinrezeptor Imaging (SRI). Für das initiale Staging, sowie in der Verlaufskontrolle, spielt es eine wichtige Rolle. Für jejunoileale NENs zeigt das SRI eine Sensitivität von über 90%, für Lebermetastasen sogar über 95%. [30] Die Untersuchungen sind abhängig von der Überexpression des Rezeptors, insbesondere des Subtyps 2A, welcher aufgrund seiner hohen Affinität als Ligand für die Verfahren genutzt wird. Die mit dem Liganden SSTR2A gekoppelten Radionukleotide können bildlich ermittelt werden. Dies erfolgt bei der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ¹¹¹Indium-Ocreotid und bei der Positron-Emissions-Tomographie (PET) mit ⁶⁸Gallium -DOTATOC, -DOTATE oder -DOTANOC. [17, 30, 42]

Die ¹¹¹Indium-Ocreotid Szintigraphie wird schon seit über 20 Jahren in der Diagnostik eingesetzt. Seitdem das ⁶⁸Gallium PET jedoch in den letzten Jahren immer häufiger verfügbar ist, gilt es als heutiger Goldstandard. [17] Besonders bezogen auf die Detektion kleiner Tumoren im Jejunoleum und der präoperativen Bewertung von Fernmetastasen deutet die Literatur auf genauere Ergebnisse bei dem Einsatz des PETs als bei anderen Bildgebungsverfahren hin. [9, 30]

Durch das ⁶⁸Gallium PET wird eine genaue Tumordarstellung ermöglicht, die für die chirurgisch kurative Therapie von besonderer Bedeutung ist. Für die Operationsplanung sind das Ausmaß an Lymphknotenmetastasen und die Detektion von multiplen Primärtumoren relevant. Außerdem müssen bei kurativem Ansatz mögliche Fernmetastasen oder peritoneale Karzinose ausgeschlossen werden. [17, 42] Darüberhinaus ist die Beurteilung des Rezeptorbesatzes für eine medikamentöse Therapie wegweisend. Das Verfahren gilt als Goldstandard des Stagings und Restagings. Es ist essentiell zur Verlaufskontrolle, Indikation und Überwachung der Somatostatinanaloga-Therapie. [17, 22, 42]

Der simultane Einsatz des ⁶⁸Gallium PETs und Kontrastmittel CT kann mit einer Sensitivität von etwa 98% (81-100%) und einer noch besseren Spezifität (90-

100%) genauere Ergebnisse erzielen. Die Planung des operativen Eingriffes kann somit durch zusätzliche Information verfeinert werden. Der simultane Einsatz führt in 20-30% sogar zu einer Änderung des Therapieplanes. [9, 17, 20, 30]

Bei NENs, die erst durch Lebermetastasierung klinisch auffällig werden, liegt in 30% der Fälle ein unklarer Primarius vor. Das Gallium-68 PET/CT kann in 59% der Fälle den unklaren Primarius darstellen. [20]

Auch bezogen auf Knochenmetastasen zeigt das SRI eine höhere Sensitivität als ein CT oder MRT. [30]

Allgemein ist bei dem SRI die Bildintegration mit einem CT immer vorzuziehen, da nur so ein Bezug zwischen anatomischer Lokalisation und Funktionalität hergestellt werden kann. [25]

Nach einer Langzeitbehandlung mit Ocreotiden (Somatostatinanaloga) kann es zu Wechselwirkungen bei der Somatostatinrezeptor Szintigraphie kommen. Hier stellt das radiomarkierte Metaiodobenzylguanid Scanning eine Alternative dar. [40]

NENs nehmen Vorstufen von Decarboxylaseaminen auf, wodurch 11-Carbon-5-Hydroxytryptophan (HPT) und 18-Fluorodihydroxyphenylalanine (DOPA) markierte Aminvorstufen wie Serotonin und Levodopa für die PET eingesetzt werden können. [25, 30]

Bezüglich der Detektion von kleinen Tumoren, verborgenen Tumoren und Rezidiven ist das PET mit HPT sensitiver als das CT und die Somatostatinrezeptor Szintigraphie. Das PET mit DOPA ergibt bei Karzinoidtumoren bessere Ergebnisse als die Somatostatinrezeptor Szintigraphie, bei nicht-karzinoiden NENs jedoch schlechtere. [25, 30]

Die Bildgebungen mit diesen neuen Tracern zeigen zwar vielversprechende Ergebnisse, bisher mangelt es jedoch an Langzeitergebnissen. Die Verfahren sind noch in der Erprobungsphase und bisher nicht weitgehend verfügbar. [30, 40]

Der Einsatz von PET Scans mit 18-Fluorodeoxyglucose (FDG) basiert auf metabolischer Anreicherung. Die Anreicherung des Glukoseanalogons ist abhängig von der Aggressivität des Tumors und ist nur bei sehr malignen Tumoren sinnvoll. Da die Mehrzahl jejunoilealer NENs eine gute oder moderate Differenzierung aufweist, wird der Einsatz nicht empfohlen. [25, 30]

Bei der präoperativen Suche nach einem Primärtumor im Jejunioileum kann die Suche bei Verfügbarkeit durch CT oder MRT Enteroklyse unterstützt werden. Diese Verfahren sind sehr sensitiv und spezifisch. [30]

Die transabdominale Ultrasonographie kann bei der Suche nach Lebermetastasen eingesetzt werden. Mit einer Hochfrequenzsonde können auch kleine jejunoileale Primärtumoren und mesenteriale Lymphknotenmetastasen lokalisiert werden. Beide Verfahren sind allerdings stark untersucherabhängig, sodass im Sinne von Verlaufskontrollen das CT und MRT eine objektivere Beurteilung erlauben. [30]

Eine Koloskopie ermöglicht eine direkte Visualisierung ilealer NENs, wenn die Tumoren über die Ileozökalklappe hinaus reichen. Ist dies nicht der Fall, kann bei der Koloskopie auch das Ileum über die Ileozökalklappe intubiert werden. [30]

Bei Lokalisation im Jejunum oder proximalen Ileum sind neuere Untersuchungsmethoden erfolgreicher als die herkömmliche Koloskopie. Die Videokapsel-Endoskopie und Doubleballoon-Enteroskopie sind jedoch bisher nicht weitgehend verfügbar und fordern weitere Validierung. [30] Diese Untersuchungen ermöglichen eine präzise präoperative Lokalisation und intraluminal Biopsien, die Nutzen sollten allerdings vor der Anwendung gegenüber möglichen Risiken der Invasivität abgewogen werden. Die Datenlage bezüglich des Risikos ist mangelhaft. [30]

1.5.3. Pathologie

Um eine NEN zu bestätigen ist nach laborchemischer und bildgebender Diagnostik eine pathologische Diagnose in jedem Fall erforderlich. Die Gewebegewinnung erfolgt meistens durch endoskopische oder intraoperative Biopsien. Bei vorhandenen Lebermetastasen werden auch ultraschallgeleitete Leberbiopsien durchgeführt. [30]

Der Nachweis von Chromogranin A und Synaptophysin erfolgt immunhistochemisch, die histologische Aufarbeitung der Tumoren mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Prognostisch ist das Chromogranin A auch in der Immunhistochemie relevant. Gegensätzlich zu den Serumwerten, kann eine schwache Chromogranin A Färbung auf eine schlechte Prognose hinweisen. [30]

Der Tumorgrad hat einen prognostischen Aussagewert und wird durch Proliferationsmarker Ki-67 und den Mitoseindex bestimmt. Für die Ermittlung des Mitoseindex wird die Anzahl an Mitosen in 2mm^2 gezählt, was 10 „high power fields“ (stark vergrößerten Gesichtsfeldern) entspricht. [19]

Durch die pathologische Untersuchung sollte eine Tumorklassifikation mit dem TNM Stadium und dem Tumorgrad nach WHO Richtlinien erfolgen. [30]

Bei Lebermetastasen mit unklarem Primärtumor weisen immunhistochemische Positivität für CDX-2 und Serotonin auf eine NEN im Jejunioileum hin. Des Weiteren sprechen in diesen Fällen eine Negativität gegenüber den Transkriptionsfaktoren ISL-1 und TTF-1 für diese Tumorentität. Bei hepatischer Metastasierung mit bestehendem Karzinoidsyndrom sind differentialdiagnostisch atypische bronchopulmonale NENs zu beachten, hier finden sich jedoch in der Regel schwächer positive Serotoninfärbung, sowie Positivität für den Transkriptionsfaktor TTF-1. [3, 30]

Bei unklarem Primarius ist auch die Überexpression des CD302 Gens in Metastasen ein Hinweis auf die Lokalisation des Primärtumors im Ileum. In 80% der Fälle kann bei sorgsamer Gewebeaufarbeitung durch die CD302 Analyse die korrekte Lokalisation bestimmt werden. [20]

Da nur in den seltenen Fällen von familiärer Häufung eine genetische Ursache des Tumorleidens vermutet wird und diese weitgehend ungeklärt ist, ist eine DNA Analyse oder auch eine genetische Beratung bei sporadischen Tumoren nicht erforderlich. [3, 30]

1.5.4. Diagnostisches Schema

Um mit einem vertretbaren Ressourceneinsatz entscheidende Ergebnisse für das Patientenmanagement zu erzielen, wird ein Stufenschema für die Diagnostik empfohlen. Ein Vorgehen ist effektiv, wenn der jeweilige Nutzen der eingesetzten Methoden optimal ausgeschöpft werden kann und mit wenig invasiven Untersuchungen trotzdem nachhaltige Ergebnisse geliefert werden können. [30]

1.6 Therapeutisches Verfahren bei NENs des Ileums

1.6.1 Kurative Therapie

Die einzige kurative Therapieoption ist die chirurgische Resektion. Ein aggressives chirurgisches Vorgehen nach onkologischen Standards wird empfohlen, da es im Allgemeinen mit einer Verbesserung der Überlebensrate sowie der Lebensqualität einhergeht. [9, 17, 30, 45]

Eine kurative Therapie mit R0 Resektion ist das Verfahren der Wahl. Diese umfasst neben der Primäresektion eine mesenteriale Lymphknotendisektion nach onkologischen Standards. Die Gefäßversorgung sollte dabei erhalten und die intestinale Resektion so gering wie möglich bleiben. [9, 30]

In fortgeschrittenen Stadien kann die chirurgische Kontrolle des Tumors durch desmoplastische Reaktion um die Mesenterialgefäße komplizierter bis unmöglich werden. Je früher das Stadium des Tumorleidens, desto geringer ist in der Regel der Befall des Mesenteriums. Demnach sind frühzeitige Operationen anzustreben. Prophylaktisch wird auch bei asymptomatischen Patienten eine Operation empfohlen. [9, 30]

Das Patientenoutcome wird durch die kurative Resektion des Primärtumors und der lokoregionalen Lymphknotenmetastasen extrem verbessert. Nach R0 Resektion entsprechen die 5 und 10-Jahresüberlebensraten von Patienten in Stadium I und II 100%. Bei Patienten im Stadium III wird eine 5-Jahreüberlebensrate von über 95% und eine 10-Jahresüberlebensrate von über 80% angegeben. [30]

Bei mesenterialer Lymphknotendisektion sollte generell darauf geachtet werden, die Gefäßversorgung zu erhalten. Ist die desmoplastische Reaktion um die Mesenterialgefäße stark ausgeprägt, kann das eine radikale Resektion unmöglich machen. [30]

Bei bestehenden Fernmetastasen handelt es sich meistens um Lebermetastasen. Wenn möglich, sollte auch in diesem Stadium ein kurativer Ansatz befolgt werden und zusätzlich die Resektion der Metastasen erfolgen. Jedoch sind die Metastasen nur bei 20% der Patienten resektabel und eine kurative Operation realisierbar. [9, 30] Die Lokalisation der Lebermetastasen sollte bei dieser Therapie durch eine intraoperative Sonographie gewährleistet sein. Die 5-

Jahresüberlebensrate nach kurativer Therapie bei hepatischer Metastasierung liegt bei 61%. In spezialisierten Einrichtungen werden noch bessere Zahlen erreicht. Außerdem sind die Zahlen im Verhältnis zu der 5-Jahresüberlebensrate von nur 30% für Patienten mit nicht chirurgisch therapierten Lebermetastasen zu betrachten. [9]

Bei der Überlegung, ein minimal invasives Verfahren vorzuziehen, sollte beachtet werden, dass eine kurative Tumoresektion wohlmöglich behindert werden kann, wenn onkologische Standards nicht eingehalten und eine R0 Resektion nicht realisierbar ist. [30]

Da die Lymphadenektomie bei jejunoilealen NENs häufig sehr umfassend sein muss, wird eine Laparoskopie im Allgemeinen nicht empfohlen. [13]

Besteht kein Risiko der inkompletten Entfernung, ist ein laparoskopischer Eingriff möglich. [30, 35] Auch multizentrische Tumoren stellen zunächst keine Kontraindikation dar. Bei multiplen Tumoren oder breitflächiger Mesenterialinfiltration wird allerdings von einem minimal invasiven Eingriff abgeraten. [30]

1.6.2 Palliative Therapie

1.6.2.1 Debulking

Patienten, deren hepatische Metastasierung so weit fortgeschritten ist, dass eine kurative Operation samt Metastasenresektion nicht mehr möglich ist, wird dennoch eine Primärtumoresektion samt Lymphknotendisektion empfohlen. Dadurch kann nicht nur die Progression des Tumors hinausgezögert, sondern auch lokale tumorassoziierte Komplikationen verhindert werden. [30, 40]

Weitere Vorteile dieses Vorgehens sind sowohl die Reduktion karzinoider Symptome, als auch die mögliche Unterstützung anderer Therapiemaßnahmen. Es nimmt den Behandlungsfokus von den Primarius-assoziierten Problemen und kann andere Maßnahmen erleichtern. [9, 30]

Besonders seitdem das Karzinoidsyndrom mit langwirksamen Somatostatinanaloga effizient therapierbar ist, sind abdominelle Komplikationen

wie unter anderem die Dünndarmobstruktion häufigere Probleme. Auch diese sind durch die Operation zu verhindern. [9]

Sogar bei irresektablen Fernmetastasen kann die Überlebensrate durch die Operation gesteigert werden. [9]

Bei unvollständiger Entfernung des Primarius oder mesenterialer Tumormasse sind wiederholte Eingriffe indiziert. [9]

Die Dissektion der Lymphknotenmetastasen sollte zwar sehr gründlich erfolgen, dennoch muss auf die Erhaltung der Gefäßversorgung geachtet werden. Zudem ist die intestinale Resektion so gering wie möglich zu halten, um das Risiko eines Kurzdarmsyndroms zu minimieren. [9, 30]

Bei obstruktiven Symptomen, drohendem Dünndarmverschluss oder darauf hinweisender Bildgebung gilt die Resektion der obstruierenden Tumormasse als rein palliative Maßnahme. Das Beheben der Obstruktion kann den klinischen Zustand verbessern und wohlmöglichen Tod verhindern. [30]

1.6.2.2 Lebermetastasen

Resektionsbedürftige Lebermetastasen können im gleichen Eingriff entfernt werden. Ist dies nicht möglich, sind weitere Eingriffe sinnvoll. [30]

Ein aggressiv chirurgischer Ansatz kann auch im metastasierten Stadium gerechtfertigt sein. Der potentiell kurative Ansatz verlängert zwar das Überleben, dennoch sind Rezidive zu erwarten. Obgleich eine Heilung sehr selten erreicht werden kann, sind wiederholte Eingriffe zur Behandlung resektabler Rezidive und Metastasen sinnvoll und können die Überlebensrate erhöhen.

In diesem Stadium ist eine OP bei einem Ki-67 Index unter 20% angemessen. Höhere Werte gehen mit einer sehr viel schlechteren Prognose einher, sodass diese Fälle gesondert betrachtet und therapiert werden müssen. [43]

Bei einem Eingriff sollte die Resektion von über 90% der Tumormasse möglich sein. Dies ist in mehr als der Hälfte der Fälle möglich. Bei diesen Patienten kann durch die Debulking Operation eine 5-Jahresüberlebensrate von 65% erreicht werden. [9, 43]

Eine R0 Resektion sollte zwar angestrebt werden, ist jedoch nicht immer realisierbar. In diesen Fällen kann durch eine R1 oder sogar R2 Resektion dennoch das Gesamtüberleben verlängert werden. [43]

Bei irresektablen Lebermetastasen und nichtvorhandenen anderen Fernmetastasen sind transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Radiofrequenzablation (RFA) zu erwägen.

Eine TACE ist nur sinnvoll, wenn die Portalvene funktionsfähig ist.

Die RFA geht mit einer relativ geringer Anzahl an Rezidiven einher, wobei die Wirksamkeit durch die Anzahl, Lokalisation und Größe der Läsionen eingeschränkt wird. [9]

Bei nicht beherrschbarem Tumorleiden kann eine Stabilisation durch Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) erreicht werden. Die PRRT ist nur bei einer nachgewiesenen starken Expression von SSTR 2 sinnvoll. [24, 34]

Für das Verfahren werden die an Somatostatinanaloga gebundenen beta-Strahler Yttrium oder Lutetium eingesetzt, wodurch die interne Strahlentherapie nur auf das Tumorgewebe wirkt. [34] Die PRRT wird nicht als Erstlinientherapie empfohlen. Der Einsatz erfolgt erst nach gescheiterter medikamentöser Symptombehandlung und nicht kontrollierbaren Tumorausmaßen. [30, 34]

Auch die metabolisch-gerichtete Radiotherapie kommt zum Einsatz. Dabei wird das Metaiodobenzylguanidin mit Jod-131 markiert. [24, 40] Mit einer partiellen Remissionsrate bis 30% gilt die Therapie als ein effektives Verfahren. [30, 34] Die Behandlung weist nur geringe Nebenwirkungen auf und kann sowohl bei funktionellen, als auch nicht-funktionellen Tumoren eingesetzt werden. [24, 30]

1.6.2.3 Lebertransplantation

Im Allgemeinen stellt ein metastasiertes Tumorleiden eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation. Aufgrund des langsam progressiven und relativ wenig aggressiven Wachstums, bilden Lebermetastasen bei NENs jedoch eine Ausnahme. [12]

Trotz limitierter Evidenz durch geringe Fallzahlen konnte gezeigt werden, dass die Transplantation bei palliativer Therapie die Überlebensrate erhöht. [9]

Bei irresektablen Lebermetastasen und schwerwiegenden, unbeherrschbaren hormonellen Symptomen kann die Lebertransplantation als eine Therapiemöglichkeit gelten. Dies gilt jedoch nur für eine sorgsam ausgewählte Gruppe von Patienten mit folgenden Kriterien: Das 50. Lebensjahr ist nicht überschritten, das Leiden ist nur noch auf die Leber limitiert und die Ki-67 Expression des Tumors beträgt weniger als 5%. [9, 12]

Eine Heilung bleibt jedoch auch nach Lebertransplantation die Ausnahme. Die Patienten zeigen trotz der fast immer beobachteten Rezidive eine hohe Überlebensrate. In den selektierten Patientengruppen konnten 5-Jahresüberlebensraten bis zu 80% erreicht werden. Aufgrund sehr gering verfügbarer Organe bleibt die Transplantation eine Ausnahme. Obwohl Resektion und Transplantation bei Lebermetastasen die einzig aggressiv chirurgischen Ansätze sind, werden durch alternative palliative Verfahren (s.o.) heutzutage effektive Ergebnisse erreicht. [9, 12]

1.6.3 Medikamente

Prä- und perioperativ wird bei bestehendem Karzinoidsyndrom eine medikamentöse Kontrolle der Symptome empfohlen. Hierfür können Somatostatinanaloga sowohl subkutan, als auch intravenös, verabreicht werden. [30]

Nach einer kurativen Operation ist generell keine spezielle medikamentöse Therapie indiziert. Jedoch können postoperative Komplikationen, speziell bei Resektion des terminalen Ileums, eine medikamentöse oder auch nährstoffhaltige Therapie erfordern. Typischerweise erfordern Malabsorption und chologene Diarrhoe therapeutische Maßnahmen. [30]

Ist eine R0 Resektion nicht möglich, kann eine Medikation zur Kontrolle von Tumorrestgewebe, Metastasenprogression und funktionellen Symptomen von Nöten sein.

Somatostatinanaloga zeigen eine sichere Anwendung sowie gute Bekömmlichkeit. Bei geringem Nebenwirkungsprofil ist auch eine langfristige Anwendung verträglich. [25] Zum Einsatz kommen heutzutage Lanreotide und langwirksame Ocreotide. [25]

Durch eine Therapie mit Somatostatinanaloga können bei funktionellen Tumoren Symptome des Karzinoidsyndroms in 75% der Fälle gelindert werden, was mit abnehmenden Serumkonzentrationen der Tumormarker einhergeht. [24, 25, 40] Somatostatinanaloga können darüberhinaus durch eine antiproliferative, wachstumshemmende Wirkung zur Kontrolle oder sogar zur Verkleinerung des Tumors und dessen Metastasen führen. Demnach ist der Einsatz auch bei nicht-funktionellen Tumoren sinnvoll. [4, 25, 40] Diese wachstumshemmende Wirkung wird jedoch noch diskutiert. Eine Regression konnte nur in vereinzelt Fällen radiologisch bestätigt werden, dennoch zeigen 50% der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden eine Stabilisation der Tumorgroße. Auch wenn eine Regression höchst unwahrscheinlich ist, kann dennoch durch die Wachstumskontrolle eine Progression hinausgezögert werden, was wiederum Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann. [25, 39]

Die wirkungsvollste Symptomkontrolle zeigen zwar die Somatostatinanaloga, jedoch ist auch der Einsatz des Zytokins Interferon-alpha nützlich. Patienten die eine Intoleranz oder Resistenz gegenüber Somatostatinanaloga aufzeigen oder entwickeln, profitieren von Interferon-alpha als alternativ vorhandenes Medikament. [24, 40]

Neben der Reduktion von Flush und Diarrhoe wurde auch eine durch Interferon-alpha verminderte Tumorprogression beschrieben, obgleich eine komplette Remission äußerst selten erreicht wird. [14, 24, 40]

Das Ansprechen auf die Therapie ist mit bis zu 80% gut, eine erhöhte Ansprechrate durch zusätzlichen Interferoneinsatz bei Somatostatinanaloga-Therapie ist nicht bewiesen. Dennoch führt ein kombiniertes Anwenden zu signifikanter Verminderung der Tumorprogression. Verglichen mit alleiniger Somatostatinanaloga-Therapie steigt das mediane Überleben von 35 Monaten durch eine Kombination mit Interferon alpha auf 51 Monate. [25] Nachteilig an einer Therapie mit Interferon alpha sind die starken Nebenwirkungen. [24, 25]

Die Wirksamkeit von Chemotherapeutika ist meist schlecht. Der Einsatz von Medikamenten wie 5-Fluorouracil oder Streptozocin sollte demnach erst nach erfolglos ausgereizter Standardtherapie erfolgen. [5]

Auch die Kombination von Somatostatinanaloga mit mTOR Inhibitoren zeigte verglichen mit der Kombination von Somatostatinanaloga und Placebo eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. [10, 13] Bei

metastasierter jejunoilealer NEN konnte das progressionsfreie Intervall durch den simultanen Einsatz von Ocreotid LAR und dem oralen mTOR Inhibitor Everolimus um etwa 5 Monate prolongiert werden. [10, 29] Die Ansprechrate ist höher bei der kombinierten Therapie, sodass hierbei die Kontrolle über das Tumorleiden gefördert wird. [4]

Zwar zeigen jejunoileale NENs ein Ansprechen auf mTOR Inhibitoren, dennoch werden für den möglichen Einsatz in der Therapie Studien mit höheren Patientenzahlen benötigt. [10] In der onkologischen Therapie wird Everolimus bisher bei pankreatischen NENs, Nierenzellkarzinomen und fortgeschrittenen Stadien von Mammakarzinomen eingesetzt. Bei jejunoilealen NENs sollte der Einsatz zunächst nur bei Progression der Erkrankung nach erfolgloser Somatostatinanalogatherapie in Betracht gezogen werden. [4, 30]

1.7 Prognose

Die Prognose ist stark abhängig von dem Stadium nach TNM, der histopathologischen WHO Klassifikation und dem Ausmaß der Metastasierung. [9, 30]

Insgesamt ist die Prognose jejunoilealer NENs besser als bei anderen Neoplasien des Dünndarms. [30] Die 5-Jahresüberlebensraten aller Stadien liegen zwischen 50% und 60% [9, 30], wobei sich Unterschiede in den verschiedenen Stadien, dem Ki-67 Grading und besonders der Invasivität zeigen. [9, 18, 30]

Im lokal limitierten Stadium werden 5-Jahresüberlebensraten zwischen 80% und 100% erreicht. Patienten, bei denen sich die Metastasierung auf die regionären Lymphknoten begrenzt, zeigen 5-Jahresüberlebensraten von 70-80%. Dies sind deutlich bessere Ergebnisse als bei Tumoren mit Fernmetastasen, bei denen von 5-Jahresüberlebensraten zwischen 35% und 80% berichtet wird. [30]

Ergebnisse jüngerer Datenerhebungen zeigen bessere Gesamtergebnisse als in vorherigen Jahrzehnten. Dies lässt sich durch effektivere Therapiemöglichkeiten und die 1987 eingeführten Ocreotide erklären. Durch die Somatostatinanaloga ist die Kontrolle von Karzinoidkrisen heute möglich, welche früher der häufigste Grund für Morbidität und Mortalität waren. Die Hauptursache für Mortalität

stellt heute das Organversagen dar, dies entwickelt sich aber meistens erst im späten Krankheitsverlauf. [45]

Junges Patientenalter und eine kleine Tumorgröße gehen im Allgemeinen mit einer besseren Prognose einher. [46] Die Neigung zu Rezidiven wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Das Risiko wird durch bestehende Fernmetastasen bei Operation erhöht. [8] G2 Tumoren zeigen gegenüber G1 Tumoren eine höhere Neigung zu Rezidiven, sowie eine kürzere Überlebensdauer. [8, 9] Auch die histologische Invasion von Lymph- und Blutgefäßen zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Rezidiven. [8]

2. Fragestellung der Arbeit

In dieser retrospektiven Studie wurde der postoperative Verlauf von Patienten, bei denen eine neuroendokrine Neoplasie des Ileums chirurgisch reseziert wurde, untersucht.

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage bezüglich Langzeitergebnissen von Patienten nach Resektion einer ilealen NEN ist es schwer einzuschätzen, welche Faktoren den postoperativen Verlauf beeinflussen und welche prognostische Aussagekraft diese haben.

Die Studie befasst sich mit folgenden möglichen Einflussfaktoren

- Alter, Geschlecht, Blutgruppe
- Tumorgröße, Tumorlokalisation, TNM-Klassifikation
- Leber- und Lymphknotenmetastasen, R-Status (Residualstatus)
- Lymphknoten-Ratio, Proliferationsmarker Ki-67 und Somatostatin-Rezeptor-Positivität
- CRP, Interleukin-6 und Procalcitonin
- Chromogranin A, Serotonin und 5-HIES.

3. Patientenkollektiv und Methode

3.1. Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden die Daten der Patienten mit einer NEN des Ileums ermittelt, die an der Klinik für Viszeral-, Thorax-, und Gefäßchirurgie der Philipps-Universität Marburg in den Jahren 2000 bis 2014 chirurgisch behandelt wurden.

Insgesamt wurden die Daten von 125 Patienten bearbeitet und ausgewertet.

3.2. Aktenauswertung

Anhand der Akten des Patientenkollektivs konnten die persönlichen Daten, die Krankengeschichte, der Operationsbericht und der Verlauf gesichtet und systematisch aufgearbeitet werden.

Das Überleben wurde anhand der Überlebenszeit nach OP gemessen.

Das Geschlecht, das Geburtsdatum und somit das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, der Operation und der Verlaufskontrolle, die Krankengeschichte, die Symptomatik, die bildgebende Diagnostik (CT, MRT, Abdomen-Sonographie, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) und die Blutgruppe wurden registriert.

Neben der Operationstechnik wurden Befunde zu Tumorgröße, Tumorlokalisation, TNM-Klassifikation, Leber- und Lymphknotenmetastasen, der R-Status, die Lymphknoten-Ratio und der Proliferationsmarker Ki-67 registriert.

Die Tumoren wurden abhängig von vorhandenen, beziehungsweise nicht vorhandenen Leber- und Lymphknotenmetastasen in 4 Wachstumstypen eingeteilt. Zudem wurden Daten zu funktioneller Aktivität des Tumors, Zweitkarzinomen und erfolgter Chemotherapie erfasst.

Zu den postoperativ erhobenen Befunden gehörten Entzündungswerte, Chromogranin A, Serotonin und 5-HIES.

Für die Verlaufsdokumentation wurde das Datum der Nachuntersuchungen, die jeweiligen Befunde, sowie das aktuelle Befinden der Patienten erfasst.

Durch das Ermitteln der Telefonnummern von Patienten und weiterbehandelnder Ärzte konnte der Verlauf bei Bedarf aktualisiert werden.

3.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) für Windows Statistik Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Um die Variablen zwischen den beiden Gruppen vergleichen zu können, wurde nach der Datenanalyse eine Varianzanalyse (ANOVA) als parametrischer Test, der Chi-Quadrat Test als dichotomer Test und der Kruskal-Wallis Test als nichtparametrischer Test durchgeführt.

Für die multivariante Analyse wurde der Hosmer-Lemeshow Test angewandt.

P-Werte $<0,05$ werden als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse der Arbeit

Es konnten 125 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von den Patienten waren 67 Patienten männlichen Geschlechts und 58 weiblichen Geschlechts.



Abbildung 4: Geschlechtsverteilung

71 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung, 47 Patienten waren bereits verstorben. Bei 7 (5,6%) Patienten konnte der Status nicht erhoben werden.

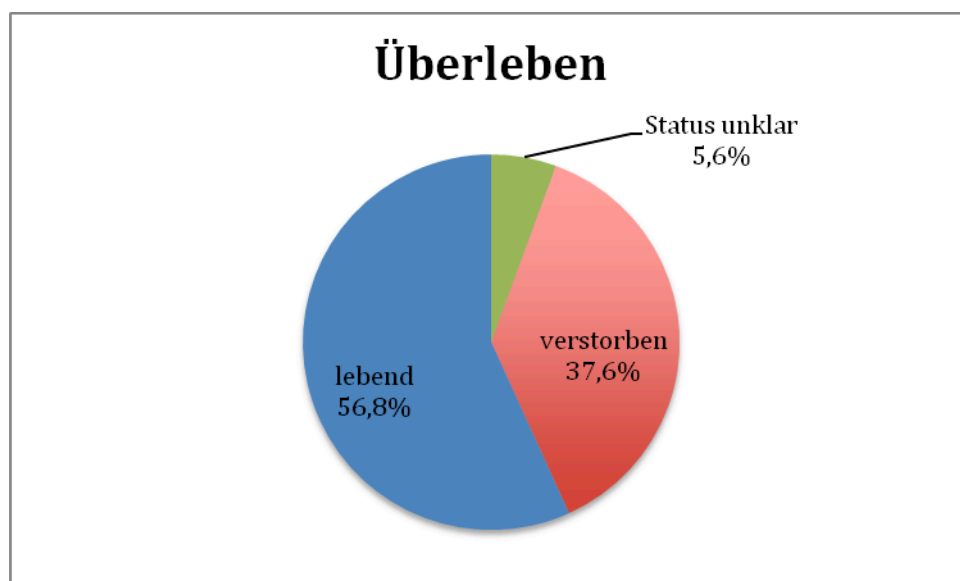


Abbildung 5: Verteilung des Überlebens

4.1 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Operation entsprach bei den verstorbenen Patienten 62,42, bei den lebenden Patienten 58,49 Jahre ($p=0,09$).

4.2 Laborwerte

Der postoperative CRP Wert konnte bei 59 lebenden Patienten mit einem Mittelwert von 20,03 mg/l und bei 45 verstorbenen Patienten mit einem Mittelwert von 43,09 mg/l bestimmt werden ($p=0,11$).

Der postoperative Chromogranin A Wert konnte bei 58 lebenden Patienten mit einem Mittelwert von 1146,15 U/l und bei 23 verstorbenen Patienten mit einem Mittelwert von 879,35 U/l bestimmt werden ($p=0,753$).

Die Serotoninwerte nach der Operation wurden bei 72 lebenden Patienten mit durchschnittlich 1053,84 $\mu\text{mol/l}$ und bei 20 verstorbenen Patienten mit durchschnittlich 1150,80 $\mu\text{mol/l}$ bestimmt ($p=0,688$).

Die postoperativen 5-HIES Werte entsprachen bei 43 lebenden Patienten durchschnittlich 137,27 $\mu\text{mol/l}$ und bei 24 verstorbenen Patienten durchschnittlich 259,24 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,119$).

Der Mittelwert des Proliferationsmarkers Ki-67 wurde bei 65 lebenden Patienten mit 1,17% und bei 38 verstorbenen Patienten mit 1,18% bestimmt ($p=0,903$).

4.3 Überleben nach Blutgruppe und Rhesusfaktor

Die Daten bezüglich der Blutgruppe konnten bei 120 Patienten erhoben werden.

Die Blutgruppe A wurde bei 51 (40,8%) Patienten, die Blutgruppe B bei 8 (6,4%) Patienten, die Blutgruppe AB bei 4 (3,2%) Patienten und die Blutgruppe 0 bei 57 (45,6%) Patienten dokumentiert.

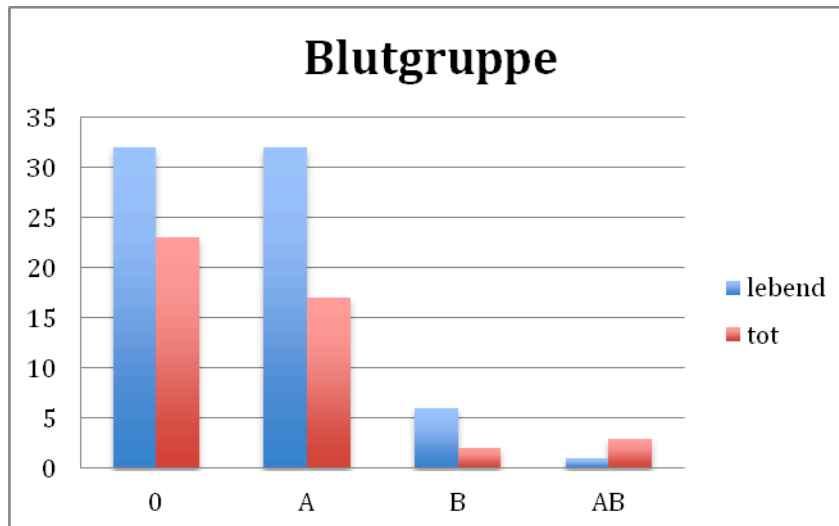


Abbildung 6: Überleben nach Blutgruppe

Die Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den verschiedenen Blutgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p\text{-Werte} > 0,05$).

Der Rhesusfaktor war bei 98 (78,4%) Patienten positiv und bei 22 (17,6%) Patienten negativ. Bei 5 (4,0%) Patienten konnten keine Daten diesbezüglich erhoben werden.

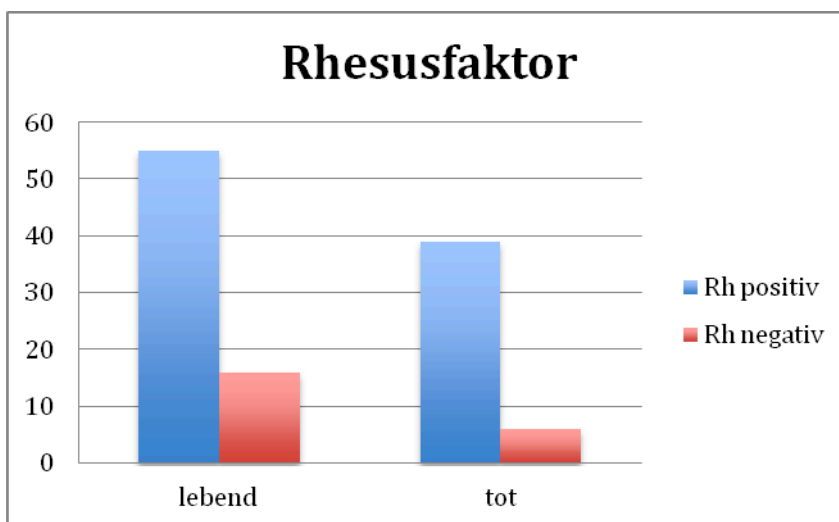


Abbildung 7: Überleben nach Rhesusfaktor

Der Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen Patienten mit positivem und negativem Rhesusfaktor ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

4.4 Überleben nach Operationsverfahren

Es wurden insgesamt 50 (40,0%) rechtsseitige Hemikolektomien, 23 (18,4%) Ileozökalresektionen und 38 (30,4%) Dünndarmresektionen durchgeführt.

Bei 5 (4,0%) Patienten wurde eine Resektion der Metastasen durchgeführt und bei 7 (5,6%) Patienten wurden anderweitige Verfahren angewendet. Bei 2 (1,6%) Patienten konnten keine Angaben diesbezüglich erhoben werden.

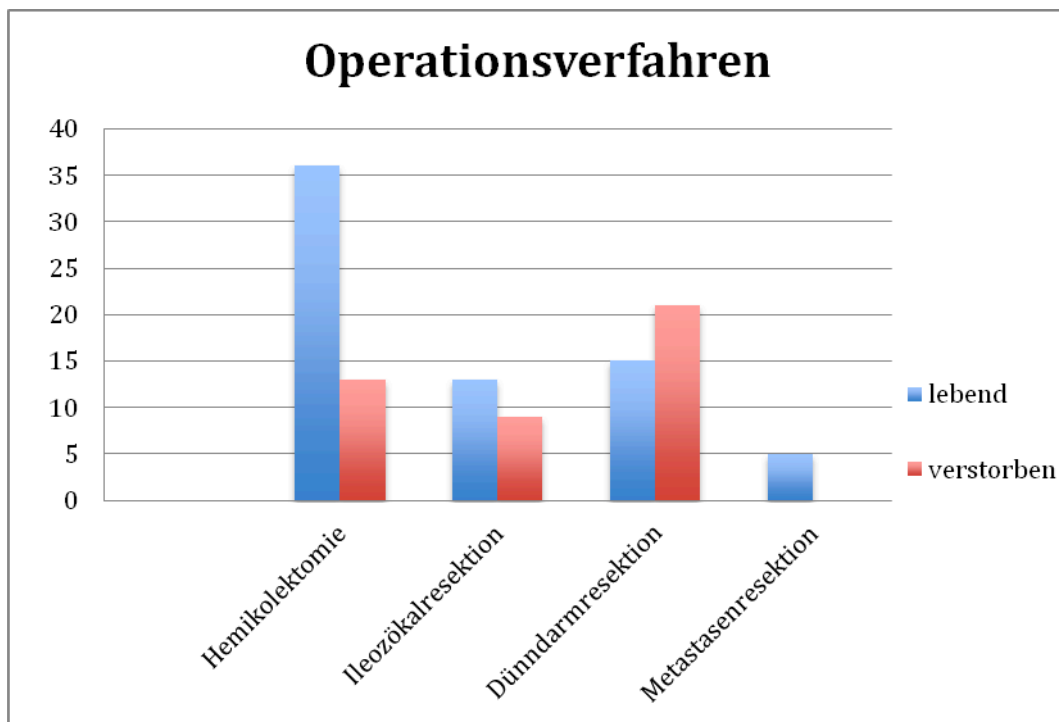


Abbildung 8: Überleben nach Operationsverfahren

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen der rechtsseitigen Hemikolektomie und der Dünndarmresektion. ($p=0,0039$)

Die Überlebensraten nach rechtsseitiger Hemikolektomie und Ileozökalresektion zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied. ($p=0,272$)

4.5 Überleben nach Tumorgroße

Bei 91 Patienten konnte die Tumorgroße bestimmt werden, wobei 31 (24,8%) Läsionen kleiner als 1cm waren. 35 (28,0%) Patienten zeigten die Tumorgroße

1-2cm, 16 (12,8%) Patienten 2-3cm, 8 (6,4 %) Patienten 3-4cm und in einem Fall (0,8%) konnte eine Tumorgöße von über 4cm bestimmt werden. Bei 34 Patienten (27,2%) lagen keine Daten bezüglich der Tumorgöße vor

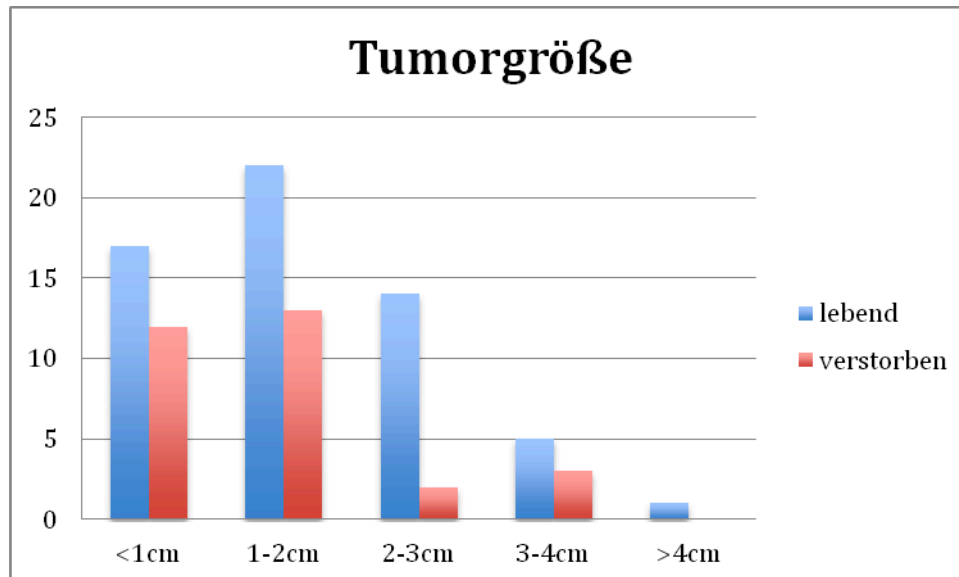


Abbildung 9: Überleben nach Tumorgöße

Tumorgöße 1	vs.	Tumorgöße 2	p-Werte
< 1 cm	vs.	1-2 cm	0,799
< 1 cm	vs.	2-3 cm	0,903
< 1 cm	vs.	3-4 cm	1,000
< 1 cm	vs.	> 4 cm	1,000
< 1 cm	vs.	> 1 cm	0,322
< 2 cm	vs.	> 2 cm	0,134
< 3 cm	vs.	> 3 cm	1,000

Tabelle 6: p-Werte der Überlebensraten verschiedener Tumorgößen

Mit p-Werten $>0,05$ bestand kein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen den verschiedenen Tumorgößen.

4.6 Überleben bei singulärem und multiplem Tumorleiden

Bei insgesamt 109 Patienten konnte zwischen singulärem oder multiplem Tumorleiden differenziert werden. 73 (58,4%) Patienten zeigten einen singulären

Tumor und bei 36 (28,8%) Patienten wurden multiple Tumoren dokumentiert. Bei 16 (12,8%) Patienten lagen hierzu keine Daten vor.

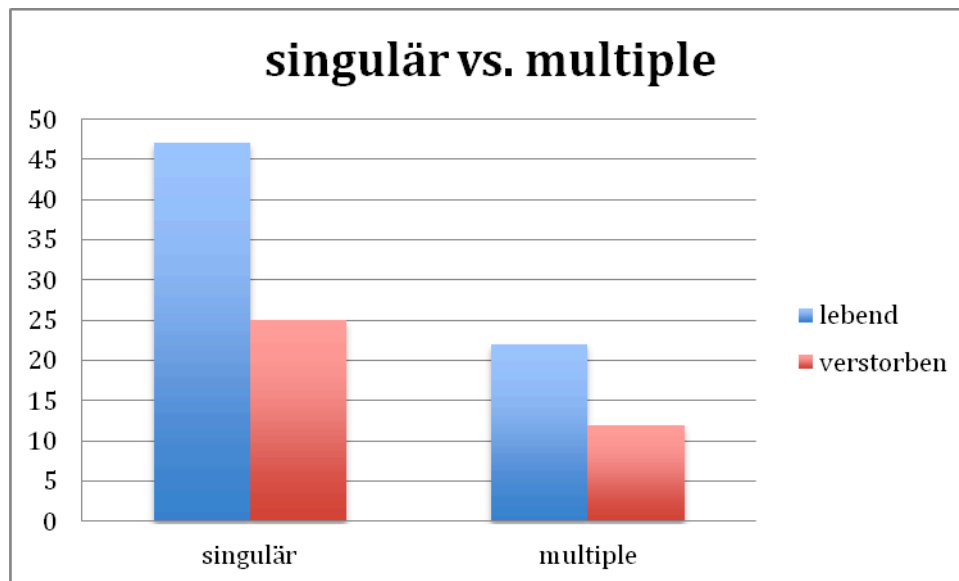


Abbildung 10: Überleben bei singulärem und multiplem Tumorleiden

Mit einem p-Wert von 1,0 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen Patienten mit singulärem und multiplem Tumorleiden.

4.7 Überleben nach T-Stadium

Die Ausdehnung des Primärtumors, beschrieben mit dem „T“ der TNM-Klassifikation, konnte bei 103 Patienten bestimmt werden.

5 (4,0%) dieser Patienten zeigten ein T1-Stadium, 21 (16,8%) ein T2-Stadium, 70 (56,0%) ein T3-Stadium und 5 (4,0%) ein T4-Stadium. 2 (1,6%) Patienten wurden mit einem T0-Stadium dokumentiert. Bei 22 (17,6%) Patienten lagen hierzu keine Daten vor.

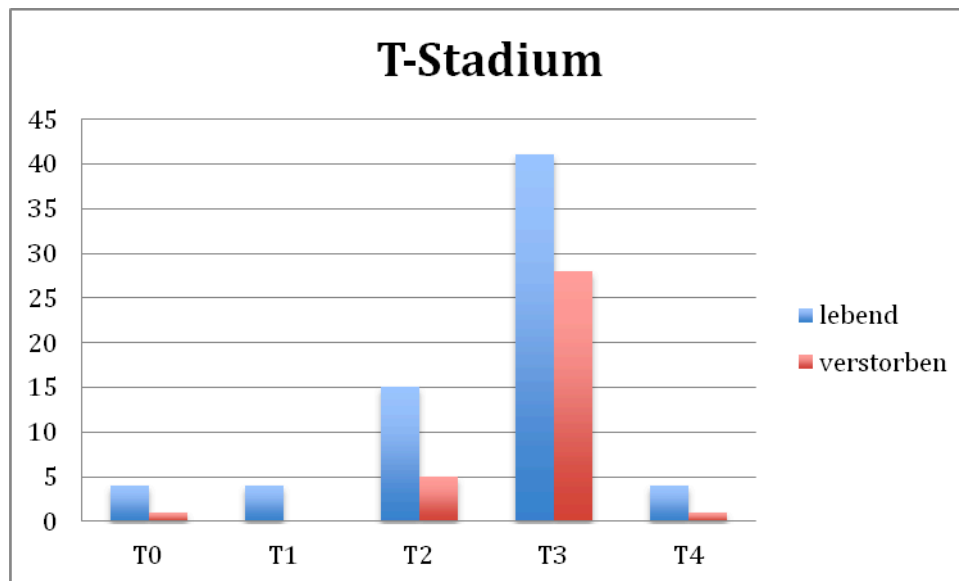


Abbildung 11: Überleben nach T-Stadium

T-Stadien 1	vs.	T-Stadien 2	p-Wert
T0	vs.	T1 + T2 + T3 + T4	0,5367
T0 + T1	vs.	T2 + T3 + T4	0,0928
T0 + T1 + T2	vs.	T3 + T4	0,0916
T0 + T1 + T2 + T3	vs.	T4	0,6590

Tabelle 7: p-Werte der Überlebensraten verschiedener T-Stadien

Mit p-Werten $>0,05$ bestand kein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen den verschiedenen T-Stadien.

4.8 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation des Tumors konnte bei 121 Patienten bestimmt werden. Bei 76 (60,8%) Patienten war der Tumor im terminalen Ileum lokalisiert, bei 38 (30,4%) Patienten im proximalen Ileum und bei 5 (4,0%) im Jejunum. Bei jeweils einem Patienten (0,8%) konnten Tumoren im Appendix und Peritoneum lokalisiert werden. Bei 4 (3,2%) Patienten konnten keine Information zu der Lokalisation erfasst werden.

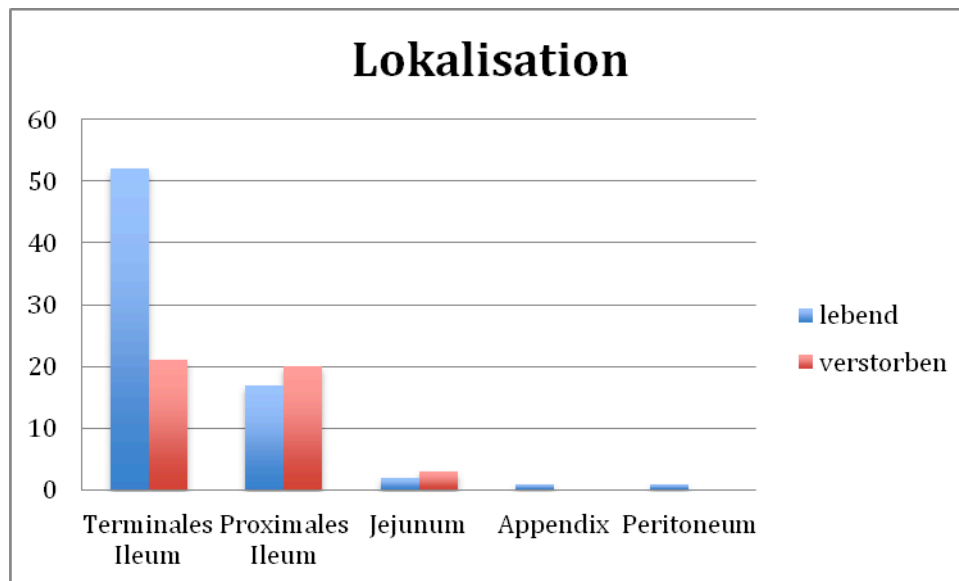


Abbildung 12: Überleben nach Lokalisation des Primärtumors

Patienten mit Tumoren im terminalen Ileum zeigen eine statistisch signifikant bessere Überlebensrate gegenüber denen mit Lokalisation im proximalen Ileum. ($p=0,0125$)

4.9 Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe

Bei den ilealen NENs konnte in 67 Fällen der Abstand zur Bauhin'schen Klappe bestimmt werden. 46 (36,8%) Patienten wurden dokumentiert, deren Tumor höchstens 30cm von der Bauhin'schen Klappe entfernt war. Ein Tumor im Abstand zwischen 31 und 60cm wurde bei 11 (8,8%) Patienten, im Abstand zwischen 60 und 90cm bei 3 (2,4%) Patienten gefunden. Einen Abstand von über 90cm wurde in 7 (5,6%) Fällen dokumentiert. Bei 58 (46,6%) Patienten konnte der Abstand zur Bauhin'schen Klappe nicht aus den Daten erfasst werden.

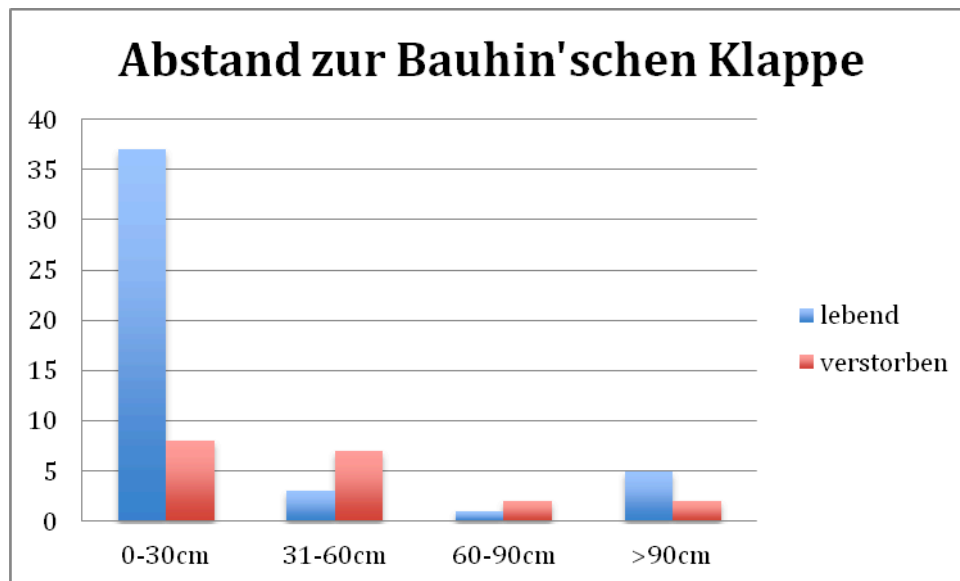


Abbildung 13: Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe I

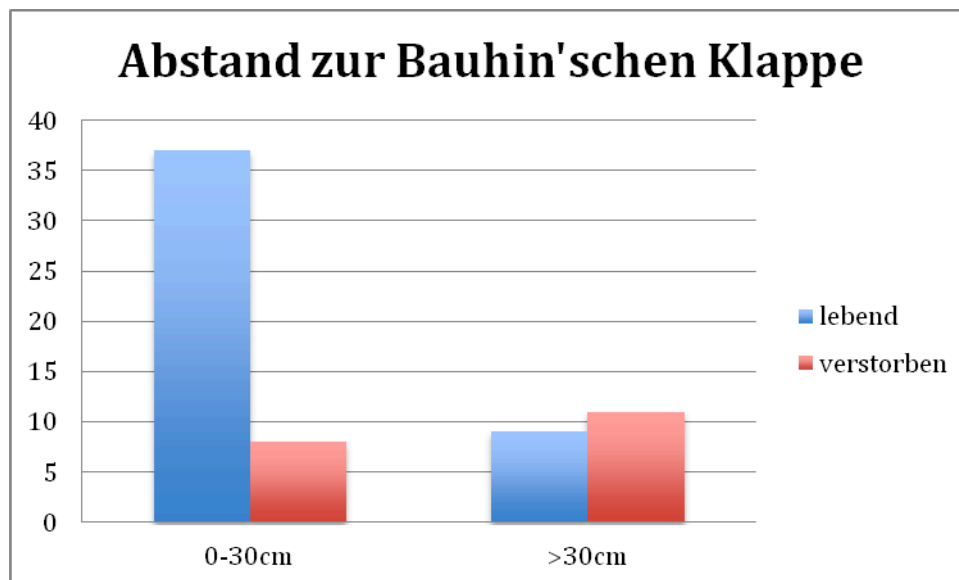


Abbildung 14: Überleben nach Abstand zur Bauhin'schen Klappe II

Patienten mit Tumoren, die nicht weiter als 30cm von der Bauhin'schen Klappe entfernt waren, zeigten ein besseres Überleben als Patienten mit Tumoren in größeren Entfernungen.

Die Überlebensraten bei den Abständen 0-30cm und 31-60cm unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,024 mit einer statistischen Signifikanz.

Die Unterschiede bezüglich des Überlebens bei den Abständen 0-30cm und 60-90cm ($p=0,1058$), sowie 0-30cm und >90cm ($p=0,6079$) sind statistisch nicht signifikant.

Vergleicht man das Überleben bei Tumoren mit Abständen 0-30cm und allen >30cm, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0064.

4.10 Überleben nach R-Status

Bei 105 Patienten wurde der R-Status dokumentiert. Bei den restlichen 20 Patienten konnte der R-Status nicht bestimmt werden und wurde der Kategorie „RX“ zugeordnet.

Bei 79 Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt, bei 20 Patienten eine R1-Resektion und bei 6 Patienten konnte lediglich ein R2-Status erreicht werden.

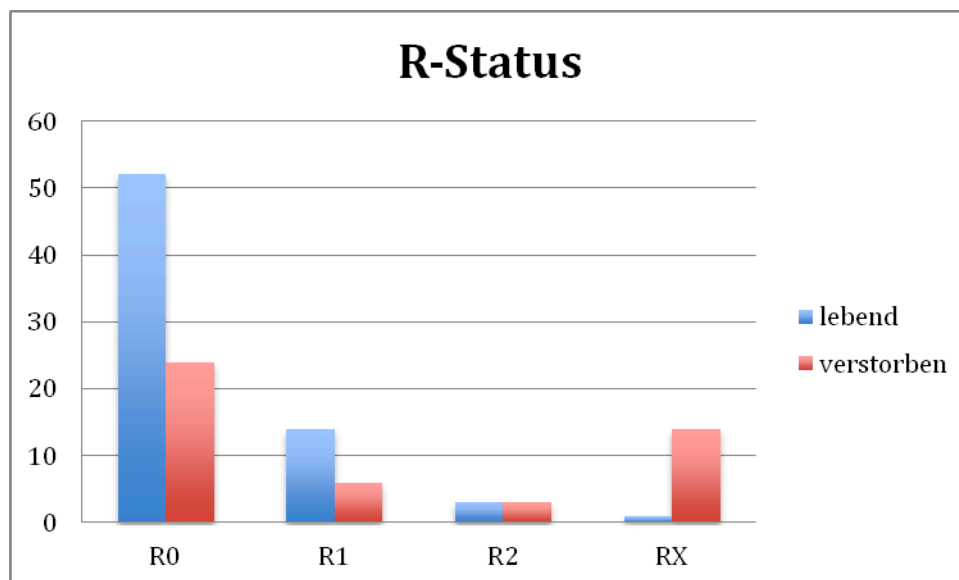


Abbildung 15: Überleben nach R-Status

Das Überleben der Patienten mit verschiedenen R-Status unterscheidet sich nicht statistisch signifikant voneinander (p-Werte >0,05). Der Vergleich zwischen dem Überleben nach R0-Resektionen und R1-Resektionen ergibt einen p-Wert von 1, zwischen R0-Resektion und R2-Resektion einen p-Wert von 0,3899.

4.11 Überleben nach Symptomatik

Das vorherrschende Symptom bei Diagnose, beziehungsweise die Art der Diagnosefindung konnte bei 110 Patienten bestimmt werden. Davon wurde bei 27 (21,6%) Patienten die Dünndarmobstruktion, bei 21 (16,8%) Patienten der

Flush, bei 20 (16,0%) Patienten der Abdominalschmerz und bei 14 (11,2%) Patienten die Diarrhoe dokumentiert. Bei insgesamt 28 (22,4%) Patienten kam es zum Zufallsbefund im Rahmen anderweitiger Diagnostik. Bei 15 (12%) Patienten fehlte die Information zu der Symptomatik.

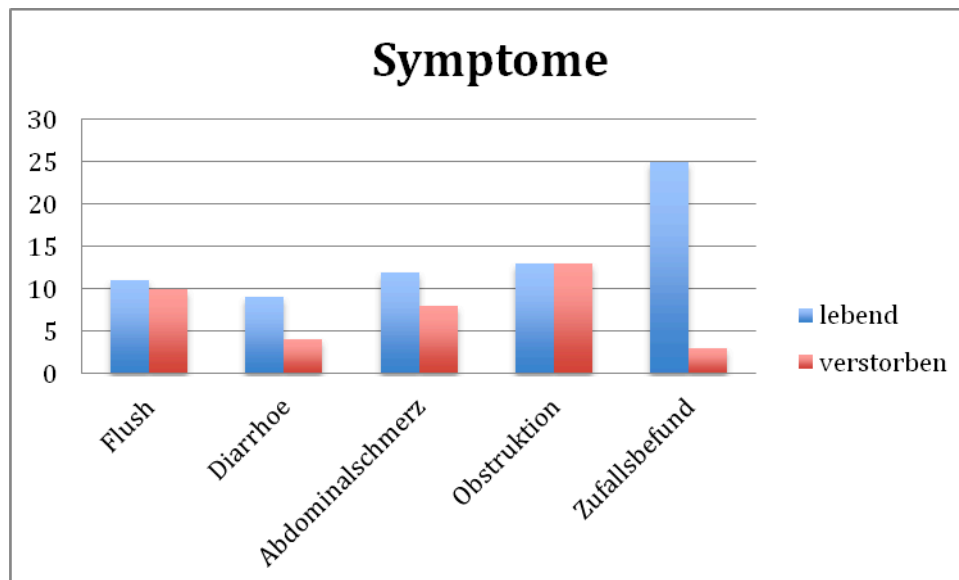


Abbildung 16: Überleben nach Symptomatik

Symptom	vs.	Symptom2	p-Werte
Flush	vs.	Diarrhoe	0,4774
Flush	vs.	Abdominalschmerz	0,7557
Flush	vs.	Obstruktion	1
Flush	vs.	Zufallsbefund	0,0075
Diarrhoe	vs.	Abdominalschmerz	0,7188
Diarrhoe	vs.	Obstruktion	0,3179
Diarrhoe	vs.	Zufallsbefund	0,1807
Abdominalschmerz	vs.	Obstruktion	0,5608
Abdominalschmerz	vs.	Zufallsbefund	0,0339
Obstruktion	vs.	Zufallsbefund	0,0025

Tabelle 8: p-Werte der Überlebensraten verschiedener Symptomatik

Patienten mit Diagnose durch Zufallsbefund zeigen ein statistisch signifikant besseres Überleben als Patienten mit den Symptomen Flush ($p=0,0075$), Abdominalschmerz ($p=0,0339$) und Obstruktion ($p=0,0025$).

Die Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen allen anderen Symptomen sind statistisch nicht signifikant ($p>0,05$).

4.12 Überleben nach Wachstumstyp

Bei insgesamt 118 Patienten konnte ein Wachstumstyp bestimmt werden. 8 (6,4%) Patienten zeigten den Wachstumstyp 1, 4 (3,2%) Patienten den Wachstumstyp 2, 32 (35,6%) Patienten den Wachstumstyp 3 und 74 (59,2%) Patienten den Wachstumstyp 4.

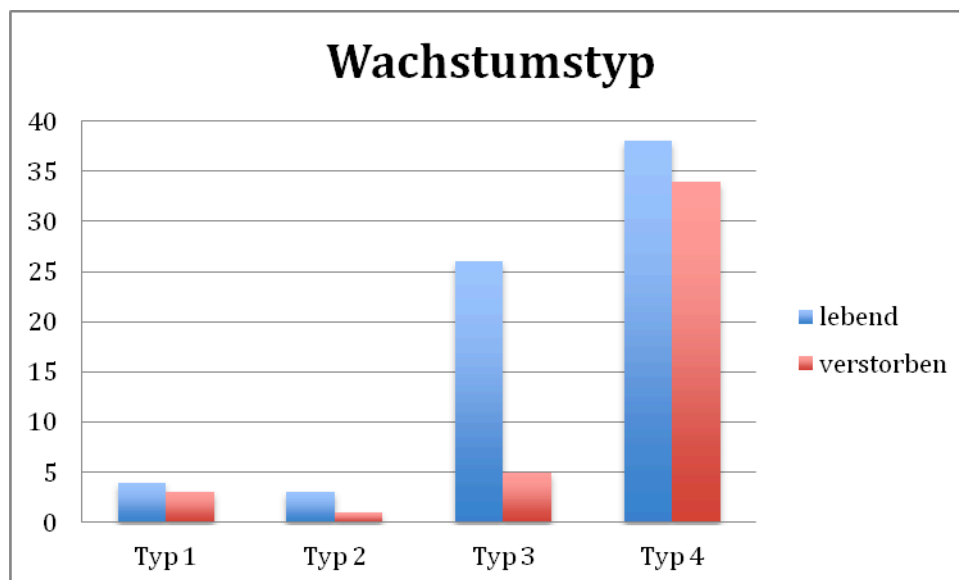


Abbildung 17: Überleben nach Wachstumstyp

Das Überleben der einzelnen Wachstumstypen unterscheidet sich nur zwischen Typ 3 und Typ 4 statistisch signifikant ($p=0,0036$). Die Unterschiede zwischen den restlichen Wachstumstypen sind statistisch nicht signifikant ($p>0,05$).

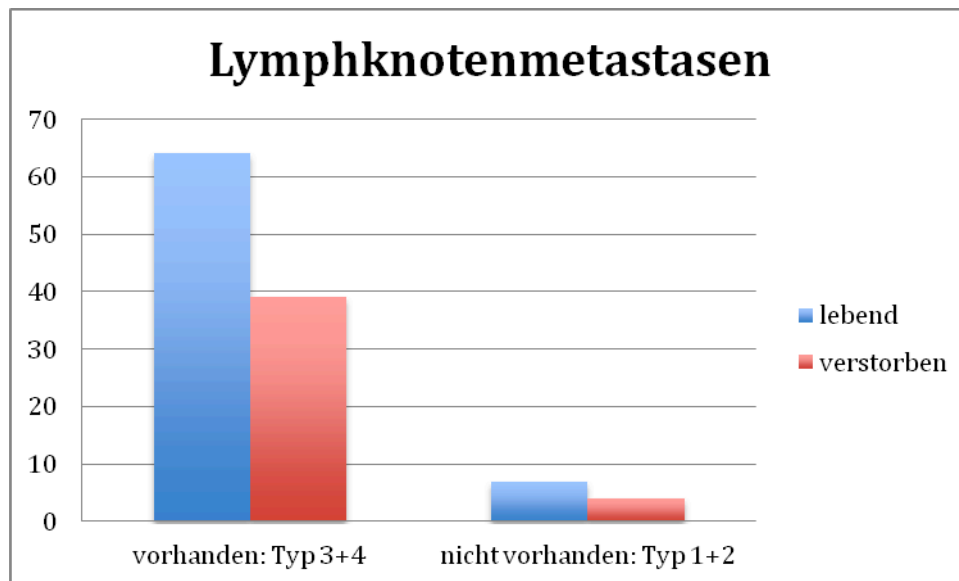


Abbildung 18: Überleben nach Wachstumstyp bezüglich Lymphknotenmetastasen

Der Unterschied bezüglich des Überlebens bei Patienten mit (Wachstumstyp 3+4) und ohne (Wachstumstyp 1+2) Lymphknotenmetastasen ist nicht statistisch signifikant ($p=1$).

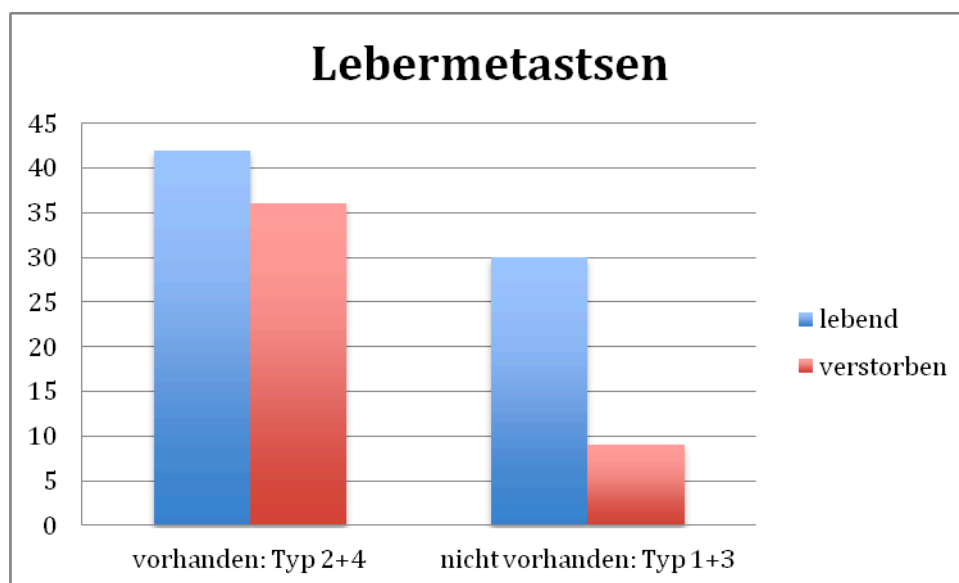


Abbildung 19: Überleben nach Wachstumstyp bezüglich Lebermetastasen

Patienten mit (Wachstumstyp 2+4) und ohne (Wachstumstyp 1+3) Lebermetastasen weisen statistisch signifikante Unterschiede der Überlebensrate auf ($p=0,0134$).

4.13 Überleben nach Lymphknoten-Ratio

Die Lymphknoten-Ratio wurde bei 63 noch lebenden Patienten mit einem Durchschnittswert von 0,158, bei 43 verstorbenen Patienten mit einem Durchschnittswert von 0,488 bestimmt ($p=0,000$).

Das ermittelte mediane Überleben von Patienten mit einer Lymphknoten-Ratio von $>50\%$ beträgt 70 Monate (range 19-121) und 113 Monate (range 57-169 bei Patienten mit einer Lymphknoten-Ratio von $<50\%$. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit einer Lymphknoten-Ratio von $>50\%$ entsprach 28% und 72% von Patienten mit einer Lymphknotenratio $<50\%$.

4.14 Follow-Up Verteilung

Das postoperative Follow-Up betrug bei den lebenden Patienten durchschnittlich 48,68 Monate. Bei den verstorbenen Patienten entsprach der Mittelwert 42,32 Monate ($p=0,356$).

4.15 MEN Vorkommen

Die Diagnose einer Multiplen Endokrinen Neoplasie wurde bei 2 (1,6%) Patienten gestellt. Dabei handelte es sich um den MEN Typ 1.

Bei 10 Patienten konnten keine Daten diesbezüglich erhoben werden.

Bei den restlichen 113 (90,4%) Patienten lag kein MEN Syndrom vor.

5. Diskussion

Ileojejunale neuroendokrine Neoplasien sind seltene Tumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnose finden sich meistens bereits Leber- und Lymphknotenmetastasen. Dennoch zeigen sich gute Überlebensraten. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten ohne Metastasen entspricht 80-90%, von solchen mit regionalen Lymphknotenmetastasen 70-80% und sogar von metastasierten Patienten mit Befall von Leber und Lymphknoten bis zu 60%. [9, 30]

Aus bisherigen Studien weiß man heute, dass die einzige potentiell kurative Option für Patienten mit ileojejunalen NEN die komplette chirurgische Resektion ist. Auch bei metastasierten Tumoren ist die chirurgische Therapie essenziell, insbesondere wenn sowohl der Primarius, als auch die Metastasen reseziert oder therapiert werden können. [9, 13, 30]

Das wichtigste Ergebnis der gegenwärtigen Studie ist die Identifikation weiterer klinischer Aspekte und Tumorcharakteristika, die die Überlebensraten beeinflussen. 2010 entwickelte Modlin et al. ein Nomogramm zur Einschätzung des Überlebens der Patienten mit ileojejunalen NEN. [23] Die Charakteristika beinhalteten Alter, Geschlecht, Ethnizität, Symptome, 5-HIES im Urin, Chromogranin A im Plasma, Leberfunktions- Tests, Tumorgröße, Ausbreitung, Metastasen, Histologie, Ki-67 Expression, Hedinger Syndrom (das Karzinoid-Herzleiden) und Therapie (chirurgisch oder lang-wirksame Somatostatinanaloga). Nicht berücksichtigt wurde allerdings die Lokalisation des Tumors. In unserer Studie hingegen zeigt sich der Abstand zur Bauhin-Klappe als ein Faktor, der die Überlebensrate beeinflusst.

Patienten mit Tumoren, die weniger als 30cm von der Bauhin-Klappe entfernt sind, zeigten ein statistisch signifikant längeres Überleben als Patienten mit Tumoren, die mehr als 30cm von der Bauhin-Klappe entfernt sind ($p=0,0064$). Es zeigte sich kein Unterschied des Überlebens zwischen Patienten, deren Tumoren 31 bis 60cm, 61 bis 90cm oder mehr als 90cm oral der Bauhin'schen Klappe lokalisiert waren. Dieses Ergebnis korreliert mit dem, was wir bezüglich des durchgeführten Operationsverfahrens herausfinden konnten. Patienten, die mit einer rechtseitigen Hemikolektomie behandelt wurden zeigten längere Überlebensraten, als jene, an denen eine Ileozökale oder Ileojejunale Segmentresektion durchgeführt wurde ($p=0,0039$).

Um gute Ergebnisse zu erzielen ist ein aggressiver chirurgischer Ansatz mit Lymphadenektomie nach onkologischen Standards nötig. Nach Akerströms Vorstellungen 2005 sollte diese eine erweiterte Lymphadenektomie bis zu dem retropankreatischen Paket der oberen Mesenterialgefäße umfassen. [1] Die Lymphadenektomie bei einer Ileujejunalersegmentresektion oder Ileözkalresektion kann nicht so umfassend durchgeführt werden, wie bei einer rechtseitigen Hemikolektomie.

Die Anzahl der resezierten Lymphknoten und die Lymphknoten-Ratio spielen eine bedeutende Rolle in verschiedenen Tumorentitäten.

Bei den Magenkarzinomen zeigt sich, dass alleine die Anzahl der entfernten Lymphknoten bei der Gastrektomie für Adenokarzinome prognostische Auswirkungen auf das Langzeitüberleben hat. [11]

Eine bei kolorektalen Karzinomen kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass bei hohen chirurgischen, onkologischen und pathologischen Standards die Lymphknoten-Ratio prognostisch wichtiger für das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben als das pN Stadium ist. [32]

Die aktuellen Leitlinien für jejunoleale NEN differenzieren zwischen Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen (pN0 / pN1). Die prognostische Signifikanz des Ausmaßes der betroffenen Lymphknoten ist nicht näher beschrieben. In der gegenwärtigen Studie haben wir die Anzahl der resezierten Lymphknoten ermittelt und die Lymphknoten-Ratio ausgerechnet. Die Ergebnisse zeigen, dass die durchschnittliche Lymphknoten-Ratio der überlebenden Patienten 0,158 entspricht, wohingegen bereits verstorbene Patienten eine Lymphknoten-Ratio von 0,488 aufweisen ($p=0,000$).

Für die Patienten wurde bei einer Lymphknoten-Ratio von über 50% ein mittleres Überleben von 70 Monaten (range 19-121), bei einer Lymphknoten-Ratio von unter 50% ein von 113 Monaten (range 57-169) berechnet. Die tatsächliche 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einer Lymphknoten-Ratio über 50% war 28% und 72% für die Patienten mit Lymphknoten-Ratio unter 50%.

Diese Befunde korrelieren mit der Analyse der SEER Database von Patienten in dem Stadium IIb (N1, M0). Es zeigt sich eine signifikante Assoziation der hohen Lymphknoten-Ratio mit einem schlechteren NEN krebs-spezifischen Überleben ($p<0,0001$). Das 10-Jahres NEN-spezifische Überleben war 85%, 77% und 74% für

Patienten der jeweiligen Lymphknoten-Ratio Gruppen $\leq 9,2$, $>0,2-0,5$ und $\geq 0,5$. [21]

Folglich resultiert eine große Anzahl an metastasierten Lymphknoten in einer höheren Lymphknoten-Ratio, die mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert ist. Weitere Studien zeigten, dass nicht resezierte mesenteriale Lymphknoten einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben und abdominelle Komplikationen hervorrufen können. [1, 28]

Die sorgfältige Lymphadenektomie ist daher essentiell um die genaue Lymphknoten-Ratio als unabhängigen Prognosefaktor zu berechnen. Dieser Parameter könnte genutzt werden, um Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zu identifizieren und eine adäquate adjuvante Therapie zu finden.

Das Langzeitüberleben der Patienten ist stark abhängig von verschiedenen adjuvanten und palliativen Therapieschemata, wie der Biotherapie mit Somatostatin, Peptidrezeptor Radiotherapie (PRRT) oder transarterielle Chemoembolisation. (TACE). Besonders die interventionellen Methoden und Techniken haben sich erst im Laufe der Zeit entwickelt. Dies führt womöglich zu einer Verzerrung der Zahlen des Langzeitüberlebens.

Die PROMID Study Group leistete mit dem eindeutigen Beweis des positiven Effektes von Ocreotid auf das progressionsfreie Intervall bei NEN einen bedeutenden Beitrag für die Fortschritte in der Biotherapie. [39]

Gezielte Therapie mit mTOR Inhibitoren könnte eine interessante Option für zukünftige Biotherapieschemata bei der Behandlung von ileojejunalen NEN darstellen, da Everolimus sich in der RADIANT-2 Studie als vorteilhaft erwiesen hat. [33]

Die meisten Patienten der gegenwärtigen Studie (77,4%) zeigten ein metastasiertes Stadium mit einhergehenden Symptomen (Dünndarmobstruktion, Flush, Abdominalschmerz, Diarrhoe...). In 22,4% der Fälle wurde die ileojejunale NEN durch einen Zufallsbefund gefunden. Die Patienten, deren Diagnose durch einen Zufallsbefund gestellt wurde (25 Patient lebend, 3 verstorben), hatten eine statistisch signifikant bessere Überlebensrate als Patienten, die mit Flush (11 lebend, 10 verstorben, $p=0,0075$), Obstruktion (13 lebend, 13 verstorben, $p=0,0025$) oder Abdominalschmerz (12 lebend, 8 verstorben, $p=0,0339$) diagnostiziert wurden.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Möglichkeit einer ileojejunalen NEN bei Patienten mit unspezifischem Abdominalschmerz mit in Betracht gezogen werden sollte. Auch die Indikation einer Koloskopie samt Intubation des terminalen Ileums sollte bei diesen Patienten großzügig gestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Patienten mit lokalen ileojejunalen NEN einem aggressiven chirurgischen Ansatz mit Resektion des Primarius und sorgfältiger Lymphadenektomie unterziehen sollten. Die Lymphknoten-Ratio sollte bestimmt werden, um die Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zu identifizieren und eine adäquate adjuvante Therapie zu finden.

Auch Patienten mit Fernmetastasierung profitieren von einem aggressiven chirurgischen Ansatz mit medizinischer und/oder interventioneller Therapie. Ein individualisierter Ansatz, der von einem interdisziplinären Expertenteam in einem High-Volume Center erstellt wird, sollte für jeden Patienten ermöglicht werden.

6. Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien des Ileums sind seltene submuköse Tumoren. Sie werden häufig in fortgeschrittenen Stadien mit metastatischem Befall der Leber diagnostiziert, wodurch die chirurgischen Möglichkeiten oft begrenzt sind.

Die spärliche Datenlage limitiert den heutigen Wissenstand bezüglich des Überlebens und dessen Einflussfaktoren.

Die Daten aller Patienten, die zwischen 2000 und 2014 aufgrund eines NEN des Ileums operiert wurden, konnten aus unserer prospektiven Datenbank erhoben werden. Für jeden Patienten wurde Geschlecht, Alter bei Operation, Komorbidität, TNM-Klassifikation, Ki-67%, Symptome bei Diagnose, Somatostatinrezeptor-Szintigraphie Status, Lymphknoten- und Lebermetastasen, Lymphknoten-Ratio, durchgeführtes OP-Verfahren, Lokalisation des Primarius, Blutgruppe, Rhesus-Faktor und präoperatives CRP erfasst.

Darüberhinaus wurde der Zeitpunkt des Follow-Ups nach primärer OP für die noch lebenden Patienten, beziehungsweise der Todeszeitpunkt ermittelt.

Insgesamt konnten 125 Patienten identifiziert werden, von denen 106 (88,3%) Patienten im Rahmen der onkologischen Resektion des Primarius Lymphknoten entfernt wurden, sodass die Lymphknoten-Ratio ermittelt werden konnte. Nach einem medianen Follow-Up von 48 Monaten (range 1-157) leben noch 71 Patienten (56,8%) und 47 Patienten (37,6%) sind verstorben. Der Status weiterer 7 Patienten (5,6%) konnte im Follow-Up nicht erhoben werden.

Bei 106 der Patienten erfolgte die Entfernung der Lymphknoten im Rahmen der onkologischen Resektion des Primarius, sodass die Lymphknoten-Ratio dieser Patienten ermittelt werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens abhängig von der Lymphknoten-Ratio konnte festgestellt werden. Die noch lebenden Patienten (Gruppe 1) haben eine mittlere Lymphknoten-Ratio von 0.158, die der verstorbenen Patienten (Gruppe 2) beträgt 0.448 ($p=0.000$).

Zwischen Gruppe 1 und 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Tumorlokalisation, OP-Verfahren und Symptomen bei Diagnose.

Lokalisierte und regional begrenzte ileojejunale NENs haben eine exzellente Prognose nach chirurgischer Behandlung. Die Lymphknoten-Ratio ist ein neu entdeckter Prognosefaktor in NENs des Ileums und eine radikale Lymphadenektomie sollte durchgeführt werden.

7. Summary

Neuroendocrine neoplasias (NENs) of the jejunum are often diagnosed at advanced stages with metastatic spread to the liver so that surgery is limited in most patients. Data on survival is scarce and not much is known about factors influencing survival.

Data from all patients who underwent surgery for a neuroendocrine neoplasia of the ileum between 2000 and 2014 were retrieved from a prospective database. For each patient, gender, age at surgery, comorbidity, TNM-Classification, Ki67%, symptoms, lymph node and liver metastasis, lymph node ratio, surgical procedure performed, localization of the primary, blood group and preoperative CRP were recorded. Furthermore we followed patients after primary surgery until last follow up or death.

125 patients were included in the present study. After a median follow up of 48 months (range 1-157) 71 patients (56,8%) were still alive (Group I), 47 patients (37.6%) had already died (Group II) and 7 patients (5.6%) were lost to follow up. A certain lymph node ratio was associated with significantly decreased survival. Patients still alive had a mean lymph node ratio of 0.158, whereas patients who died had a lymph node ratio of 0.488 ($p=0.000$). Between Group I and II there were statistically significant differences concerning tumor localization, surgical procedure, somatostatin receptor status and symptoms at diagnosis.

Localized and regionally restricted metastasized ileojejunal NENs have an excellent prognosis after surgical treatment. An increased Lymph node ratio above 0.5% is a new prognostic factor in NENs of the ileum and radical lymphadenectomy should be performed.

8. Literaturnachweis

1. Akerström G, H.P., Hessman O et al, *Management of midgut carcinoids*. Journal of Surgical Oncology, 2005. 89: p. 161-169.
2. Akerström G. et al, *Endocrine Surgery* 3rd ed. A companion to specialist surgical practice. 2006: Elsevier.
3. Anlauf M, S.B., Boeck I, et al, *Neuroendokrine Neoplasien des distalen Jejunums und Ileums*. Pathologe, 2014. 35: p. 283-294.
4. Bajetta E, C.L., Fazio N, et al, *Everolimus in Combination with Octreotide Long-Acting Repeatably in a First-Line Setting for Patients With Neuroendocrine Tumors: An ITMO Group Study*. Cancer, 2014. 120: p. 2457-2463.
5. Bourdreaux JP, K.D., Hassan MM et al, *The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum*. Pancreas, 2010. 39(6): p. 753-766.
6. Capella C, A.R., Klimstra DS, et al, *Neuroendocrine neoplasms of the small intestine*. , in Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumors of the digestive system*. 2010, IARC, Lyon. p. 102-107.
7. De Herder WW, R.J., Modlin IM et al, *A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. 30: p. 3-17.
8. Dieckhoff P, R.H., Daniel H, et al, *Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasia: Relapse-Free Survival and Predictors of Recurrence after Curative Intended Resections*. Digestion, 2014. 90: p. 89-97.

9. Fendrich V, B.D., *Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors*. Langenbecks Archive of Surgery, 2011. 396: p. 299-311.
10. Geis C, F.V., Rexin P, et al., *Ileal neuroendocrine tumors show elevated activation of mammalian target of rapamycin complex*. Journal of Surgical Research, 2014: p. 1-6.
11. Gholami S, J.L., Worhunski D et al, *Number of Lymph Nodes Removed and Survival after Gastric Cancer Resection: An Analysis from the US Gastric Cancer Collaborative*. Journal of the American College of Surgeons, 2015. 221(2): p. 291-299.
12. Grat M, R.P., Smoter P et al, *Outcomes Following Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumors*. . Transplantation Proceedings 2014. 26: p. 2766-2769.
13. Habbe N, F.V., Heverhagen A et al, *Outcome of surgery for ileojejunal neuroendocrine tumors*. Surgery Today, 2012. 43: p. 1168-1174.
14. Hellman P, L.T., Öhrvall U et al, *Effect of Surgery on the Outcome of Midgut Carcinoid Disease with Lymph Node and Liver Metastases*. World Journal of Surgery, 2002. 26: p. 991-997.
15. Heverhagen A, G.C., Fendrich V et al, *Embryonic Transcription Factors CDX and Oct4 Are Overexpressed in Neuroendocrine Tumors of the Ileum: A Pilot Study*. Surgical Research, 2013. 51: p. 164-171.
16. Hughes MS, A.S., Assdipour Y et al, *Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs)*. Surgery, 2015. 159(1): p. 350-357.

17. Ilhan H, F.W., Cyran C et al, *Impact of 68Ga-DOTATE PET/CT on the Surgical Management of Primary Neuroendocrine Tumors of the Pancreas or Ileum*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. 22: p. 164-171.
18. Jann H, R.S., Couvelard A et al, *Neuroendocrine Tumors of Midgut and Hindgut Origin: Tumor-Node-Metastasis Classification Determines Clinical Outcome*. *Cancer*, 2011. 117: p. 3332-3341.
19. Joseph MG, S.A., Panjwani N et al, *Usefulness of Ki-67, Mitoses, and Tumor Size for Predicting Metastasis in Carcinoid Tumors of the Lung: A Study of 48 Cases at a Tertiary Care Centre in Canada*. *Lung Cancer International*, 2015. 2015: p. 1-7.
20. Kaemmerer D, P.N., von Eggeling F et al, *The search for the primary tumor in metastasized gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*. *Clinical and Experimental Metastasis*, 2014. 31: p. 817-827.
21. Kim MK, W.R., Ward SC et al, *Prognostic significance of lymph node metastases in small intestinal neuroendocrine tumors*. *Neuroendocrinology*, 2015. 101(1): p. 58-65.
22. Koch W, A.C., Geilser J et al, *Treatment with Octreotide in Patients with Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Ileum: Prognostic Stratification with Ga-68-DOTA-TATE Positron Emission Tomography*. *Molecular Imaging*, 2014. 13: p. 1-10.
23. Modlin IM, G.B., Murrain P et al, *A Nomogram to Assess Small-Intestinal Neuroendocrine Tumor ('Carcinoid') Survival*. *Neuroendocrinology*, 2010. 92: p. 143-157.
24. Modlin IM, K.M., Latich I et al, *Current status of gastrointestinal carcinoids*. *Gastroenterology* 2005. 128: p. 1717-1751

25. Modlin IM, O.K., Chung DC et al, *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Lancet Oncology, 2008. 9: p. 61-71.
26. Modlin IM, S.M., Kidd M et al, *Siegfried Oberndorfer and the Evolution of Carcinoid Disease*. Arch Surgery, 2007. 142(2): p. 187-197.
27. Neary PC, R.P., Houghton T, *Carcinoid disease: review of literature*. Diseases of Colon and Rectum, 1997. 40(3): p. 349-362.
28. Norlén O, S.P., Öberg K et al, *Long-Term Results of Surgery for Small Intestinal Neuroendocrine Tumors at a Tertiary Referral Center*. World Journal of Surgery, 2012. 36(6): p. 1419-1431.
29. Oberstein P, S.M., *Safety and Efficacy of Everolimus in Adult Patients with Neuroendocrine Tumors*. Clinical Medicine Insights: Oncology 2012. 6: p. 41-51.
30. Pape U-F, P.A., Niederle B et al, *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas*. Neuroendocrinology, 2012. 95: p. 135-156.
31. Pape UF, M.S., Jann H et al, *Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016. 30(1): p. 129-140.
32. Parnaby CN, S.N., Ramsay G et al, *Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection*. British Journal of Cancer, 2015. 113: p. 212-219.

33. Pavel ME, H.J., Baudin E et al, *Everolimus plus ocreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrom (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. The Lancet, 2011. 378.
34. Poeppel TD, B.C., Bokisch A et al, *Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore*. Nuklearmedizin, 2015. 54: p. 1-11.
35. Reissmann P, S.S., Groinski-Glasberg S et al, *Laparoscopic resection of primary midgut carcinoid tumors*. Surgial Endoscopy, 2013. 27: p. 3678-3682.
36. Rindi G, K.G., Couvelard A et al, *TNM staging of midgut and hindgut(neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Archive, 2007. 451(4): p. 757-762.
37. Rindi G, P.G., Inzani F, *The 2010 WHO Classification of Digestive Neuroendocrine Neoplasms: a Critical Appraisal four years after Its Introduction*. Endocrine Pathology, 2014. 25: p. 186-192.
38. Rinke A, A.R., *Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren*. Arzneimitteltherapie, 2014. 32: p. 2-13.
39. Rinke A, M.H.-H., Schade-Brittinger C et al, *Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Ocreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group*. Journal of Clinical Oncology 2009. 27(28): p. 4656-4663.
40. Salyers JW, K.J., Munos JC et al, *Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review*. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2014. 6: p. 301-310.

41. Sei Y, Z.X., Forbes J et al, *A Hereditary Form of Small Intestinal Carcinoid Associated With a Germline Mutation in Inositol Polyphosphate Multikinase*. Gastroenterology, 2015. 149: p. 67-78.
42. Sharma P, N.N., Suman S et al, *Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014. 41: p. 2194-2202.
43. Watzka FM, F.C., Miederer M et al, *Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis*. Langenbecks Archives of Surgery, 2015. 400(3): p. 349 - 358.
44. Williams ED, S.M., *The classification of carcinoid tumours*. The Lancet, 1963. 1 (7275): p. 238-239.
45. Yao JC, H.M., Phan A, Dagohoy C et al, *Hundert Jahre „Karzinoid“: Epidemiologie und prognostische Faktoren neuroendokriner Tumoren bei 35.825 Fällen in den Vereinigten Staaten*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 1(3): p. 147-156.
46. Zhang X, M.L., Bao H et al, *Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study*. BMC Endocrine Disorders, 2014. 14(54): p. 1-9.

9. Lebenslauf

10. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg, Hamburg und Philadelphia:

Abraham, Adamkiewicz, Ahmad, Ahrens, Akkurt, Al-Fakhri, Alter, Anderson, Arabin, Arenz, Arndt, Arneth, Baranowski, Bartsch, Bauer, Becker, Bender, Bepler, Berger, Berman, Best, Beyer, Bein, Bien, Birsner, Bliemel, Bücking, Burchert, Burmester, Carl, Cetin, Chang, Chojnacki, Czubayko, Dannlowski, Decher, Del Rey, Depboylu, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Duffy, Dunn, Eberhardt, Eberhart, Efe, Eggert, Eikmann, El-Zayat, Eming, Engenhart-Cabillic, Falkenberg, Fendrich, Feuser, Firt, Friedrichs, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gallmeier, Garn, Gebhardt, Görg, Gress, Grgic, Grimm, Grolle, Grosse, Grundmann, Gudowius, Güldner, Hegele, Heinemeyer, Helmke, Henne, Hertl, Herz, Heyse, Hicks, Hilibrand, Höffken, Hofmann, Höglinger, Hozack, Hoyer, Huber, Hundt, Jansen, Jerrentrup, Jomaa, Josephs, Kairys, Kalder, Kamp-Becker, Kann, Kappus, Karger, Katz, Kemkes-Matthes, Kepler, Kerwat, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klaus, Knake, Knipper, Koczulla, Koehler, Kömhoff, König, Krieg, Kroh, Krones, Krug, Krüger, Kruse, Kühne, Kühnert, Kurd, Kussin, Lavu, Lechler, Leonhardt, Leube, Lill, Lischetzski, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Mandapathil, Mandic, Martin, Maybauer, McCairns, Mehl, Meinecke, Mennel, Menzel, Menzler, Mirow, Mittag, Moll, Möller, Morin, Moosdorf, Morin, Murphy, Mutters, Neff, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Nockher, Nolte, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Olbert, Oliver, Opitz, Ossendorf, Pagestecher, Palazzo, Pankuweit, Pantazis, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Plant, Plöger, Pohland, Preisig-Müller, Printz, Pucci, Purtill, Reese, Reichard, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ries, Riße, Ritz, Roelcke, Rolfes, Rosato, Rosenow, Rothman, Ruchholtz, Rüsch, Sachs, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schindler, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schoppet, Schulte-Markwort, Schulze, Schwarting, Schweller, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Sprenger, Steinbach-Hundt, Steinhoff, Steiniger, Steitz-Naumann, Stief, Stock, Straube, Strik, Stubil, Tackenberg, Teepker, Teymoortash, Thieme, Thum, Timmesfeld, Torossian, Toussaint, Ungerath, Vinocur, Vogelmeier, Vogt, Völlger, Vorwerk, Wagner, Wahl,

Waldegger, Waldmann, Weber, Weihe, Weißbarth-Riedel, Weisser, von der
Wense, Werner, Westermann, Wilhelm, Willis, Winter, Wittig, Wollmer,
Wrocklage, Wulf, Yeo, Zavorotnyy, Zemlin, Zentgraf, Ziller, Zink

11. Danksagungen

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Überlebensraten von Patienten mit chirurgisch resezierten neuroendokrinen Neoplasien des Ileums“ in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. D. Bartsch und Prof. Dr. V. Fendrich mit Unterstützung von Dr. A. Heverhagen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher weder an einem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde, beziehungsweise wird, in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

1. *Lymph node ratio has a significant influence on survival in neuroendocrine neoplasia of the ileum (Poster)*

Heverhagen A.E., Schuchmann M.M., Wiese D., Meyer C., Waldmann J., Bartsch D.K., Fendrich V.

33. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK)

Basel, 20. - 22. November 2014

2. *Lymph node ratio has a significant influence on survival in neuroendocrine neoplasia of the ileum (Abstract)*

Heverhagen A.E., Schuchmann M.M., Wiese D., Meyer C., Waldmann J., Bartsch D.K., Fendrich V.

Langenbeck's Archives of Surgery (2014). 399: 1085

3. *Prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben bei Neuroendokrinen Neoplasien des Jejunioileums (Poster)*

Heverhagen A.E., Schuchmann M.M., Wiese D., Meyer C., Waldmann

J., Bartsch D.K., Fendrich V.

133. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Berlin, 26. - 29. April 2016

4. *Lymph node ratio is a newly identified prognostic factor influencing long-term survival in neuroendocrine neoplasms of the jejunoileum*
Heverhagen A.E., Schuchmann M.M., Wiese D., Meyer C., Waldmann J., Bartsch D.K., Fendrich V.
(eingereicht in Clinical Endocrinology)

Marburg, 02. Januar 2017

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen, die Angebote der Philipps-Universität zur Plagiatserkennung (Plagiatsoftware zu beziehen über das Hochschulrechenzentrum) sind mir bekannt.

Marburg, 02. Januar 2017